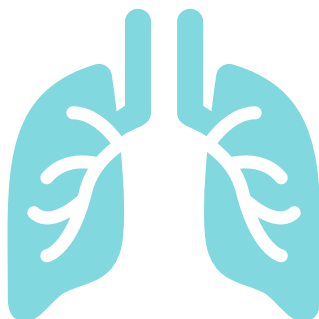


Nichtinvasive Evaluation der pulmonalen Zirkulation bei Angehörigen von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie

SABINE KRAFT



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Nichtinvasive Evaluation der pulmonalen Zirkulation bei
Angehörigen von Patienten mit pulmonal-arterieller
Hypertonie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Sabine Kraft

aus Gießen

Gießen 2015

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik II
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. W. Seeger

Gutachter:

Prof. Dr. F. Reichenberger

Gutachter:

Prof. Dr. R. Schulz

Tag der Disputation:

26.05.2015

- Für meine Familie -

Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Inhalt

1. EINLEITUNG	1
1.1. PULMONALE HYPERTONIE (PH)	1
1.2. NOMENKLATUR UND KLASSIFIKATION	2
1.3. IPAH/FPAH	3
1.4. MOLEKULARBIOLOGIE DER IPAH	5
1.5. PATHOGENESE	6
1.6. KLINISCHE SYMPTOME UND EINTEILUNG DER SCHWEREGRADE	7
1.7. DIAGNOSTIK	8
1.8. THERAPIE DER PULMONAL-ARTERIELLEN HYPERTONIE	13
1.8.1. Allgemeinmaßnahmen	13
1.8.2. Basistherapeutika	13
1.8.3. Kalziumkanalantagonisten	14
1.8.4. Prostazykline	15
1.8.5. Phosphodiesterase-5-Hemmer	16
1.8.6. Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten	17
1.8.7. Kombinationstherapie	17
1.8.8. Interventionelle Therapie	18
1.9. PROGNOSE DER PAH	19
1.10. PARAMETER DER SPIROERGOMETRIE	21
1.10.1. Atemminutenvolumen (VE)	22
1.10.2. Sauerstoffaufnahme (VO_2 , $\text{VO}_{2\text{max}}$, peakO_2)	22
1.10.3. Kohlendioxidabgabe (VCO_2)	24
1.10.4. Sauerstoffpuls (VO_2/HF)	24
1.10.5. Endtidale Konzentrationen und endexpiratorische Partialdrücke	24
1.10.6. Ventilatorische Äquivalente (VE/VCO_2 , VE/VO_2)	26
1.10.7. Anaerobe Schwelle (AT), Sauerstoffaufnahme an AT, $\text{VO}_{2\text{AT}}$ im Verhältnis zur Soll- VO_2	27
1.11. AKTUELLER STAND DER FRÜHDIAGNOSTIK DER PAH	30
1.11.1. Bedeutung der Spiroergometrie in der Früherkennung der PAH	34
1.11.1.1. Die Ratio $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\% \text{ pred.}$ als Parameter von früher pulmonal-vaskulärer Dysfunktion	36
1.12. FRAGESTELLUNG	36
2. METHODIK	37
2.1. STUDIENDESIGN UND DURCHFÜHRUNG	37
2.1.1. Einschlusskriterien	38
2.1.2. Ausschlusskriterien	39
2.2. LUNGENFUNKTION	39
2.3. DIE SPIROERGOMETRIE	39
2.3.1. Untersuchungsablauf	40
2.3.2. Messwerte der Spiroergometrie	42
2.4. ECHOKARDIOGRAPHIE IN DER STUDIE	44
2.4.1. Stress-Doppler- Echokardiographie	45
2.4.2. Echokardiographie während Hypoxie	46
2.5. DIAGNOSEALGORITHMUS DES SCREENING AUF BELASTUNGSINDUZIERTER PAH	46
2.6. GENETISCHE ANALYSE	47
2.7. QUALITÄTSKONTROLLE	47
2.8. STATISTISCHE ANALYSE	47

3. ERGEBNISSE	48
3.1. VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN ZENTREN	49
3.1.1. Anthropometrische Daten	49
3.1.2. Spiroergometrische Daten: Vergleich der Zentren	50
3.2. VERGLEICH ZWISCHEN FAMILIENANGEHÖRIGEN UND DER KONTROLLGRUPPE	53
3.2.1. Anthropometrische Daten	53
3.2.2. Vergleich der spiroergometrischen Daten	53
3.3. VERGLEICH ZWISCHEN FAMILIENANGEHÖRIGEN MIT/OHNE HYPERTENSIVER REAKTION	58
3.3.1. Einteilung der Familienangehörigen	58
3.3.2. Anthropometrische Daten	59
3.3.3. Vergleich der spiroergometrischen Daten	60
3.4. VERGLEICH ZWISCHEN PERSONEN MIT/OHNE MUTATION IM BMPR2-GEN	64
3.4.1. Anthropometrische Daten	64
3.4.2. Vergleich der spiroergometrischen Daten	64
3.5. ERGEBNIS DER RATIO $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$ DER VERSCHIEDENEN GRUPPEN	67
3.6. VERGLEICH ZWISCHEN PERSONEN MIT EINER RATIO $<0,6$ BZW. $>0,6$	68
3.6.1. Anthropometrische Daten	68
3.6.2. Vergleich der spiroergometrischen Daten	69
4. FOLLOW-UP NACH 10 JAHREN	72
4.1. PERSON 1, DIE EINE PAH INNERHALB VON 10 JAHREN ENTWICKELTE	72
4.1.1. Anthropometrische Daten	72
4.1.2. Spiroergometrische und echokardiographische Daten	73
4.2. PERSON 2, DIE EINE PAH INNERHALB VON 10 JAHREN ENTWICKELTE	77
4.2.1. Anthropometrische Daten	77
4.2.2. Spiroergometrische und Echokardiographische Daten	78
5. KORRELATIONEN	82
5.1. KORRELATIONEN INNERHALB DER FAMILIENANGEHÖRIGEN	82
5.1.1. Korrelationen des Atemäquivalents für CO_2	82
5.1.2. Korrelation des systolisch pulmonal-arteriellen Druckes	83
5.1.3. Korrelation der $peakVO_2\%pred.$	84
5.1.4. Korrelationen mit der Ratio $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$	84
5.2. KORRELATIONEN INNERHALB DER KONTROLLGRUPPE	84
5.2.1. Korrelationen des Atemäquivalents für CO_2	84
5.2.2. Korrelation des systolisch pulmonal-arteriellen Druckes (sPAP)	85
5.2.3. Korrelation der $peakVO_2\%pred.$	85
5.2.4. Korrelationen mit der Ratio: $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$	85
6. DISKUSSION	86
6.1. BASISDATENAUSWERTUNG	86
6.2. AKTUELLE STUDIENLAGE, AKTUELLER STAND DER SPIROERGOMETRIE ALS SCREENINGMETHODE	88
6.3. IST DIE SPIROERGOMETRIE GEEIGNET, UM MILDE FORMEN DER PAH ZU ENTDECKEN?	93
6.4. BETRACHTUNG EINZELNER, ZUR DIAGNOSTIK RELEVANTEN PARAMETER	96
6.4.1. $PetCO_2$ an der anaeroben Schwelle	96

6.4.2.	VE/VCO ₂ an der anaeroben Schwelle	97
6.4.3.	peakVO ₂ und peakVO ₂ %pred.	100
6.4.4.	VO ₂ bei AT	101
6.4.5.	sPAP Anstieg	102
6.4.6.	Ratio: sPAP _{max} /VO ₂ %pred.	103
6.5.	MUTATION IM BMPR2-GEN UND SPAP	104
6.6.	FAMILIENANGEHÖRIGE MIT HYPERTENSIVEM BZW. NORMALEM SPAP	105
6.7.	LIMITATION DER ARBEIT	107
6.8.	ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNG DER STUDIE	109
6.9.	EIN AUSBLICK IN DIE ZUKUNFT	112
<u>7.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>114</u>
<u>8.</u>	<u>SUMMARY</u>	<u>116</u>
<u>9.</u>	<u>ANHANG</u>	<u>118</u>
9.1.	LITERATURVERZEICHNIS	118
9.2.	ABBILDUNGEN UND TABELLEN	130
9.3.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	135
9.4.	DANKSAGUNG	139
9.5.	LEBENS LAUF	140

1. Einleitung

1.1. Pulmonale Hypertonie (PH)

Die pulmonale Hypertonie ist eine schwere und oftmals lebensbedrohliche Erkrankung der pulmonalen Zirkulation, die mit einer Erhöhung des Druckes und des Gefäßwiderstandes in der pulmonalen Strombahn einhergeht. Die Erkrankung verläuft meist progredient und endet ohne Therapie oftmals innerhalb weniger Jahre nach Diagnosestellung tödlich. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist das Rechtsherzversagen, das durch die Druckbelastung im kleinen Kreislauf verursacht wird [1,2,16,39].

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist definiert als Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstands. Sie umfasst diejenigen Erkrankungen, die direkte Veränderungen der präkapillären Lungenstrombahn zur Folge haben. Neu festgelegt wurden die Grenzwerte auf der PH-Weltkonferenz in Dana Point 2008. Demnach gilt als Normbereich ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP) unter 21 mmHg, ein mPAP größer 25 mmHg definiert die manifeste PH und der Bereich von 21-25 mmHg gilt als Grenzbereich [48].

In den letzten Jahren konnten beachtliche Fortschritte in der medikamentösen Behandlung der schweren pulmonalen Hypertonie verzeichnet werden. Neue Therapieoptionen verbessern bei frühzeitiger Erkennung der pulmonalen Druckerhöhung die Prognose der Erkrankung [26,27,28,40]. Heutzutage gilt die Untersuchung mit Hilfe des Rechtsherzkatheters zur quantitativen Erfassung der hämodynamischen Druck- und Widerstandsparameter im pulmonalen Stromgebiet, und damit zur Diagnostik der pulmonalen Hypertonie, als Goldstandard [31,41]. Als invasive Methode ist sie jedoch weder zum Screening von Risikogruppen noch zur langfristigen Verlaufskontrolle der Therapie geeignet, da sie für den Patienten unangenehm und mit Komplikationen behaftet ist [26]. Nichtinvasive Verfahren wie die Elektrokardiografie, oder die Röntgenuntersuchung des Thorax erwiesen sich als wenig sensitiv in der Erfassung und Quantifizierung einer pulmonal-arteriellen Drucksteigerung [29]. Mit Hilfe der transthorakalen Echokardiografie ist es möglich, klinisch relevante Parameter auf nichtinvasivem Wege zu erfassen [30]. Die neue

Einteilung der pulmonalen Hypertonie basiert auf pathogenetischen, klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten und führte zu einer Einteilung in fünf Gruppen. 2003 wurde in Venedig die Evian-Klassifikation modifiziert und durch die Klassifikation von Dana Point 2008 bestätigt. Sie stellt bis heute die gültige Einteilung der verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie dar [5,4].

1.2. Nomenklatur und Klassifikation

Die Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie wurden auf der dritten Weltkonferenz für pulmonale Hypertonie (2003 in Venedig) neu überarbeitet. Darin wird die pulmonale arterielle Hypertonie von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie abgegrenzt. Ihr gegenübergestellt werden die Gruppen: pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung, pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen/Hypoxie, pulmonale Hypertonie bei chronisch thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen und seltene Erkrankungen mit direktem Befall der Lungengefäße.

Die primär pulmonale Hypertonie wurde in idiopathische bzw. familiäre pulmonal-arterielle Hypertonie umbenannt [4]. Die idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (IPAH) stellt im Gegensatz zu den anderen Gruppen der pulmonalen Hypertonie keine Komplikation einer anderen Grunderkrankung dar.

Sind in einer Familie mindestens zwei Mitglieder betroffen, spricht man von einer familiären pulmonal-arteriellen Hypertonie (FPAH) [5].

Vergleichende epidemiologische Daten über die Prävalenz der verschiedenen Gruppen von PH sind nicht verfügbar. In einer Umfrage, die in einem Echokardiographie-Labor durchgeführt wurde, zeigte sich eine Prävalenz der PH (definiert als sPAP > 40 mmHg) bei 4579 Patienten von 10,5%. Innerhalb der 483 Fälle mit PH zeigten 78,7% eine Linksherzerkrankung (Gruppe 2), 9,7% hatten eine Lungenerkrankung und Hypoxie (Gruppe 3), 4,2% gehörten zur Gruppe 1 mit PAH und 0,6% zur Gruppe 4 mit CTEPH. Bei 6,8% der Personen konnte keine Diagnose definiert werden [129].

1 Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

1.1 Idiopathisch (IPAH)

1.2 Familiär (FPAH)

1.2.1 BMPR2

1.2.2 ALK-1, Endoglin

1.2.3 Unbekannt

1.3 Assoziiert mit (APAH):

1.3.1 Kollagenosen

1.3.2 Kongenitalen systemisch–pulmonalen Shuntvitien

1.3.3 Portaler Hypertension

1.3.4 HIV–Infektion

1.3.5 Drogen/Medikamente

1.3.6 Anderen (Schilddrüse, Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, usw.)

1.4 Assoziiert mit signifikanter venöser/kapillärer Beteiligung

1.4.1 Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)

1.4.2 Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen

2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

2.1 Linksatriale oder linksventrikuläre Erkrankungen

2.2 Linksseitige Klappenerkrankungen

3 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Erkrankungen der Lunge und/oder Hypoxämie

3.1 Chronisch obstruktive Lungenkrankheiten (COPD)

3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten

3.3 Schlafapnoesyndrom

3.4 Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation

3.5 Höhenbewohner

3.6 Pulmonale Entwicklungsstörungen

4 Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer Thrombembolien (CTEPH)

4.1 Thromboembolien der proximalen Lungenarterien

4.2 Obstruktionen der distalen Lungenarterien

4.3 Lungenembolien (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)

5 Sonstiges (Sarkoidose, Histiozytosis X, Lymphangioleiomyomatose etc.)

Tab. 1: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [5].

1.3. IPAH/FPAH

Die chronisch idiopathische pulmonale Hypertonie, die früher als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet wurde, ist eine seltene Erkrankung mit unbekannter Ätiologie.

Sie ist charakterisiert durch progressive Remodellingvorgänge, die letztendlich durch Rechtsherzversagen zum Tod führt. Sind in einer Familie mindestens 2 Mitglieder betroffen, spricht man von einer familiären PAH. Der Anteil der familiären Form an der Gesamtzahl der PAH-Patienten wurde von der amerikanischen National Prospective Registry auf 6% geschätzt [33]. Heute nimmt man an, dass die Häufigkeit von familiären Formen unterschätzt wurde. Nach aktuellen genealogischen Studien geht man von einer Häufigkeit von etwa 30% aus [72]. IPAH und FPAH sind ansonsten nicht zu unterscheiden. Zusammen haben die IPAH und die FPAH eine Inzidenz von 2 Fällen pro eine Million Einwohner und Jahr.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt ohne Therapie knapp 3 Jahre nach Diagnosestellung [9]. Eine aktuelle Studie erkannte eine erhöhte Mortalität für die Patienten mit FPAH im Gegensatz zu den Patienten ohne familiäre Belastung [98]. Mutationen im Bone-morphogenic-protein-Rezeptors 2 (BMPR2) auf Chromosom 2q33 [19] führen bei ca. 20% der Betroffenen zu einer PAH. Ungefähr 80% der Patienten mit familiärer PAH weisen eine Mutation im BMPR2 Gen auf [46]. Die Vererbung ist bei Erwachsenen autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz. Auch Defekte im Aktivin receptor-like kinase 1 Gen (ALK-1) und Mutationen im Endoglin-Gen können eine pulmonale Hypertonie verursachen, die klinisch einer IPAH bzw. FPAH ähnelt [47,71,101,128]. Liegt eine Mutation im BMPR2-Gen vor, erkranken die betroffenen Personen früher an einer PAH als die Gruppe ohne Mutation [127,128]. Auch versterben die Betroffenen mit Mutation des BMPR2-Gens früher als Patienten ohne Mutation.

Dieser Sachverhalt wurde in einer großen Studie mit 223 Personen mit IPAH bzw. FPAH postuliert [127]. Der Altersgipfel liegt in der 4. und 5. Lebensdekade. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer mit einer besonderen Häufung in den ersten Monaten nach einer Entbindung [5]. Seit die Mutation des Bone-morphogenic-protein-Rezeptors 2 (BMPR2) bei Patienten mit I/FPAH gefunden wurde, [18,19] haben die nicht-invasiven Methoden an Aufmerksamkeit gewonnen, die darauf abzielen, Personen zu identifizieren, die ein Risiko für die Erkrankung haben.

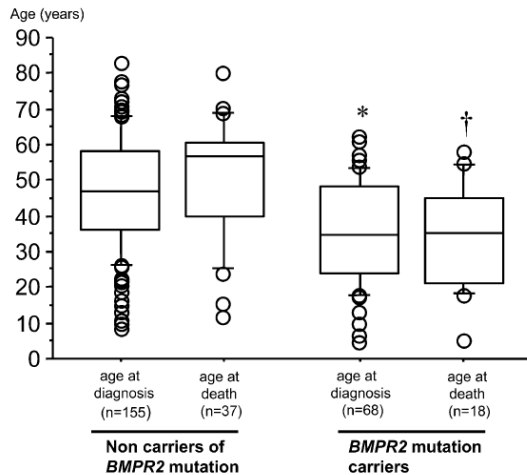


Abb. 1: Alter bei Diagnose der PAH und Sterbealter von Trägern einer BMPR2-Mutation und Nichtanlageträgern. Es zeigt sich ein niedrigeres Alter bei Diagnose von BMPR2-Mutations-Trägern im Vergleich zu Patienten ohne Mutation. ($36,56 \pm 14,5$ vs. $46,6 \pm 16,1$ Jahre, $p < 0,0001$). Das Alter zum Todeszeitpunkt war bei Personen mit Mutation niedriger als bei Patienten ohne Mutation im BMPR2-Gen. ($34,46 \pm 15,1$ vs. $50,56 \pm 17,5$ Jahre, $p = 0,003$). * $p < 0,0001$, † $p < 0,003$ [127].

1.4. Molekularbiologie der IPAH

In den letzten Jahren konnten verschiedene Defekte auf Genen identifiziert werden, die mit der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung gebracht werden konnten. Hierbei handelt es sich um Veränderungen des Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 (BMPR2). Die Bone Morphogenetic Proteins (BMP) bilden die spezifischen Liganden für den BMPR2. Sie werden von Entzündungszellen und Endothelzellen gebildet und wirken auf die entsprechenden Zielzellen. BMP gehören zur Superfamilie der Transforming-Growth-Factor-(TGF-)- β -Proteine. Sie spielen in der Zelldifferenzierung, Migration, Apoptose und Proliferation eine entscheidende Rolle. Das Andocken an den BMPR2 auf der Oberfläche von Endothelien und Gefäßmuskelzellen löst über eine intrazelluläre Signalkaskade Prozesse aus, die letztlich zur vermehrten Apoptose und verminderten Proliferation führen. Ein überschießendes Wachstum von Endothel- und Gefäßmuskelzellen und damit ein pathologischer Gefäßumbau werden so über eine intakte BMP-BMPR2-Signaltransduktion vermieden. Mutationen im BMPR2-Gen treten in 55% der familiären PAH und in 25% der sporadischen PAH auf [24,86]. Bei Patienten mit IPAH konnte eine verminderte Expression des BMPR2-Rezeptors im Endothel der Pulmonalarterien nachgewiesen werden [87]. Man nimmt an, dass eine alleinige Mutation des BMPR2-Rezeptors nicht den Ausbruch der Erkrankung herbeiführt und

dass weitere Faktoren zur Entstehung der idiopathischen pulmonalen Hypertonie notwendig sind. Mutationen und Polymorphismen in anderen Genen wurden mit der Pathogenese der IPAH in Verbindung gebracht. So sind Mutationen in Genen beschrieben, die für den Serotoninrezeptor und -transporter, und für die Kalium- und Kalziumkanäle codieren. Auch wurde ein weiterer Rezeptor aus der Transforming Growth Factor- β Rezeptorfamilie, das activin receptor-like kinase 1 (ALK-1) entdeckt, welches bei der IPAH als auch bei der Hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie, auch M. Osler genannt, für die Erkrankung mitverantwortlich gemacht wird [88].

1.5. Pathogenese

Unterschiedliche Pathomechanismen können zu einer pulmonalen Hypertonie führen. Die meisten Theorien gehen von einer Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und möglichen Risikofaktoren aus. Die Funktion des pulmonalen Endothels ist verändert. Der erhöhte vaskuläre Widerstand wird durch eine pathogenetische Trias bestimmt: Vasokonstriktion, Thrombosen und dem so genannten Remodelling, das Umbauvorgänge mit einer Intima-fibrose, Endothelzellwucherung und Obliteration beinhaltet. Ein Ungleichgewicht von protektiven und aggressiven Faktoren fördert die Entstehung der pulmonalen Hypertonie. Die verminderte Produktion von Vasodilatoren, wie Prostacyclin und Stickstoffmonoxid (NO) und die vermehrte Bereitstellung von vasokonstriktiven Substanzen, wie Endothelin und Thromboxan -Metaboliten erhöhen den vaskulären Widerstand bei PH Patienten [34]. Die grundsätzlichen Mechanismen, die zu diesen Gefäßveränderungen führen, sind mechanischer Stress, primäre Obliteration, Inflammation, hypoxische pulmonale Vasokonstriktion sowie genetische Disposition. Die mechanische Belastung entsteht primär durch kardiogene Mechanismen, wie zum Beispiel Herzvitien. Rezidivierende Embolien in der Lunge sind der Grund für eine primäre Obliteration der Pulmonalgefäße. Eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion entsteht durch alveoläre Hypoventilation. Entzündliche Lungenerkrankungen und Kollagenosen verursachen eine Inflammation. Weitere, jedoch seltenere Faktoren, die eine pulmonale Hypertonie verursachen können sind chronische Virusinfektionen wie HIV-Infektionen, Medikamente wie Appetitzügler sowie eine portale Hypertension. Folge der genannten Pathomechanismen sind

Vasokonstriktion und Remodelling der pulmonalen Gefäßwände, was zu Elastizitätsverlust führt. In den Anfängen der Erkrankung kann sich das Herz an die erhöhten Druckverhältnisse adaptieren. Schreitet die Erkrankung jedoch fort, kommt es zu einer Rechtsherzinsuffizienz, die schließlich zum Tode führt [35].

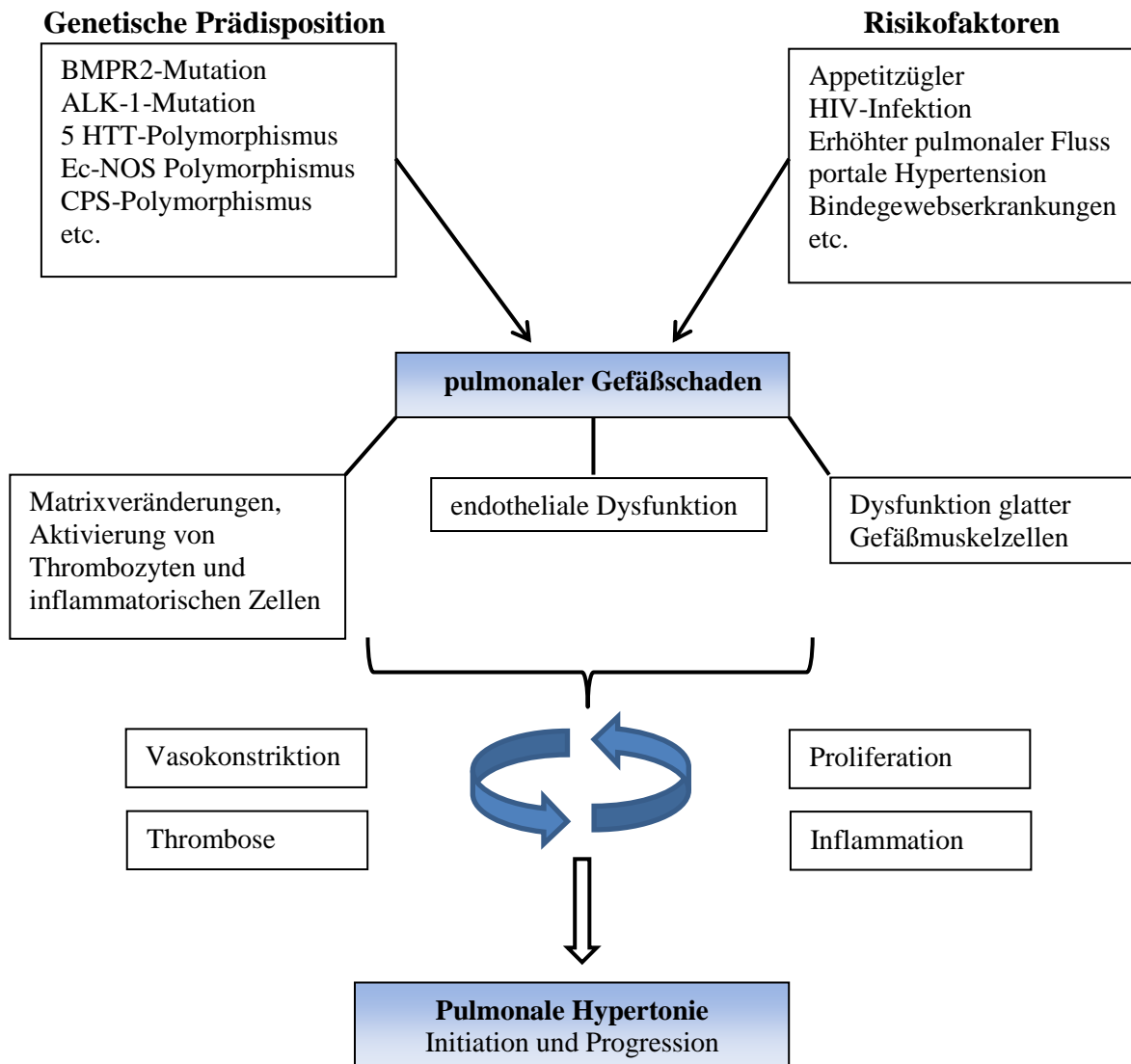


Abb. 2: Pathogenese pulmonaler Hypertonie. BMP2=bone morphogenetic receptor protein 2 gene, ALK-1=activin receptor-like kinase 1, 5-HTT=serotonin transporter gene, eNOS=nitric oxide synthase gene, CPS=carbamyl-phosphate synthetase gene. Modifiziert nach [39].

1.6. Klinische Symptome und Einteilung der Schweregrade

Oft erfolgt die Diagnosestellung bei Patienten mit Dyspnoe erst nach einigen Monaten bis Jahren. Es gibt keine spezifischen Symptome der pulmonalen Hypertonie. Frühe

Symptome wie Belastungsdyspnoe, Leistungsintoleranz, Synkopen und Müdigkeit sind sehr uncharakteristisch [5,33]. Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit wird nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation erfasst: [6]

Klasse 1	Patienten mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität.
Klasse 2	Patienten mit PH mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 3	Patienten mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 4	Patienten mit PH mit Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein.

Tab. 2: Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit nach Evian-Konferenz 1998, bestätigt durch Venedig-Konferenz 2003 [6].

1.7. Diagnostik

Die Vorteile einer frühen Diagnose und Behandlung, besonders bei Patienten in milden Stadien der PAH, wurde von Galié et al. demonstriert: In einer randomisierten Studie wurden über 6 Monate hinweg Patienten, die sich in milden Stadien der PAH befanden, in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt einen Endothelin Rezeptor Antagonisten wobei die andere Gruppe ein Placebo erhielt. Bei den Patienten, die eine Behandlung erhielten, konnte eine Verzögerung der klinischen Verschlechterung von 6 Monaten im Vergleich zur Placebo-Gruppe ermittelt werden [145].

Die Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie erarbeitete 2006 einen diagnostischen Algorithmus zum Vorgehen bei Verdacht auf Pulmonale Hypertonie [5]. Im August 2009 wurde die aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie publiziert [104,107]. Der diagnostische Algorithmus zielt darauf ab, zu Beginn die häufigeren Formen der PH zu identifizieren. Dazu gehören Lungenerkrankungen (Gruppe 3) und Linksherzerkrankungen (Gruppe 2). Im Anschluss wird die Unterscheidung zwischen chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH; Gruppe 4) und den verschiedenen Formen der PAH (Gruppe 1) und der PH mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus (Gruppe 5) angestrebt

[104]. Zu Beginn des empfohlenen diagnostischen Vorgehens stehen Anamnese und körperliche Untersuchung, die erste wichtige richtungsweisende Befunde liefern können. Hierbei sollte besonders nach typischen Beschwerden wie Belastungsdyspnoe, unklarer Müdigkeit, Thoraxschmerzen, Synkopen und Ödemen gefragt werden [33]. Auch der zeitliche Beginn und Verlauf der Symptome sind wichtig. Des Weiteren wird nach Hinweisen auf familiäre Belastung gesucht. Auch sind Informationen über Medikamenteneinnahme bzw. Drogenkonsum, Herzfehler, vorausgegangene Operationen am Herzen und sonstige Risikofaktoren und Erkrankungen von großem Interesse. Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf Hinweise einer pulmonalen Hypertonie geachtet werden. Hierzu zählen zum Beispiel eine prominente Pulmonaliskomponente des 2. Herztons, ein systolisches Geräusch einer Trikuspidalinsuffizienz, Halsvenenstauung, periphere Ödeme, Aszites, Hepatomegalie und kalte Extremitäten [107]. Auch sollten Merkmale bestimmter Grunderkrankungen, die eine pulmonale Hypertonie verursachen, beachtet werden. Hierzu gehören Teleangiektasie, Sklerodaktylie, Frenulumverdrückung und Mikrostomie bei systemischer Sklerose, rezidivierende spontane Epistaxis, multiple Teleangiektasien und gastrointestinale Blutungen bei Morbus Osler, pulmonale Rasselgeräusche bei Linksherzerkrankungen oder Lungenerkrankungen sowie Thrombosezeichen bei chronisch thromboembolischen Erkrankungen [107]. Beim Auftreten von Dyspnoe, Orthopnoe, Platypnoe und Orthodeoxie in Kombination mit hepatischen Symptomen wie die Ausbildung von Spider Naevi sollte an ein hepatopulmonales Syndrom gedacht werden. Bei der Entstehung von pulmonalen Symptomen bei Patienten mit bekannter rheumatoider Arthritis sollte man als Differentialdiagnose an eine PAH denken. Bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie werden nach den Leitlinien von 2009 zunächst nicht-invasive Untersuchungen durchgeführt. Hierzu zählen Elektrokardiographie (EKG), transthorakale Echokardiographie (TTE), Röntgen-Thorax, Lungenfunktionstest (LuFu), Blutgasanalyse (BGA) und eine hochauflösende Computertomographie (CT). Das EKG zählt hierbei zu den technischen Basisuntersuchungen bei Personen mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie. Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie finden sich bei 87% der Patienten mit IPAHA [33]. Das Fehlen von pathologischen Befunden im EKG schließt jedoch eine pulmonale Hypertonie nicht aus. Sensitivität und Spezifität der Untersuchung betragen 55 bzw. 70 % [107]. Typische pathologische Befunde bei

Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind Rechtstyp, Rechtsschenkelblock und deszendierende ST-Streckenveränderungen in V2-V4 und horizontale ST-Senkungen in II,III,aVF [5]. Eine besonders wichtige nicht-invasive Untersuchungsmethode ist die transthorakale Echokardiographie in Ruhe und unter Belastung [102]. Sie besitzt von allen nicht-invasiven Methoden die höchste Sensitivität und Spezifität [5]. Obwohl die Echokardiographie nur eine Abschätzung des pulmonal-arteriellen Druckes ermöglicht, zeigten Patienten mit Sklerodermie und Lungenerkrankungen unter Belastung gute Übereinstimmungen bezüglich des sPAP mit invasiv gemessenen Werten [89,69]. Allerdings werden latente pulmonale Hypertonien leicht übersehen. Falsche positive Ergebnisse können durch fortgeschrittene Lungenerkrankungen verursacht werden [5]. Zur Diagnosestellung ist die Messung des Trikuspidalreflux-Jets mit Schätzung des systolischen Druckes in der Pulmonalarterie unerlässlich. Das genaue Vorgehen wird weiter unten in der vorliegenden Arbeit beschrieben. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie können neben der Trikuspidalinsuffizienz auch einige typische morphologische Veränderungen mit Hilfe der Echokardiographie erkannt werden. Hierzu zählen ein hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel, ein dilatierter rechter Vorhof, paradoxe Septumbewegung, und eine dilatierte Vena cava inferior mit vermindertem oder fehlendem inspiratorischem Kollaps [38]. Mit Hilfe der Echokardiographie kann der Tei-Index und die TAPSE bestimmt werden. Diese können als indirekte Parameter der rechtsventrikulären Funktion zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie herangezogen werden [102]. Zur Diagnostik jeder pulmonalen Hypertonie gehört die Anfertigung eines Röntgen-Thorax in 2 Ebenen. Bei Patienten mit PH wären ein dilatiertes Pulmonalsegment, dilatierte Pulmonalarterien, und ein verbreiteter Durchmesser des Herzens charakteristisch. Bei 90% der Patienten mit IPAH können in der Röntgenübersichtsaufnahme pathologische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gefunden werden [33]. Jedoch schließt ein unauffälliges Röntgenbild eine pulmonale Hypertonie nicht aus [33]. Die Lungenfunktionsdiagnostik und die Blutgasanalyse werden durchgeführt, um zu Grunde liegende Erkrankungen der Lunge zu identifizieren. Patienten mit PAH weisen meist eine leichte obstruktive Ventilationsstörung und eine eingeschränkte Diffusionskapazität auf. In der Blutgasanalyse findet sich meist eine leichte Hypoxämie. Für Patienten mit PAH ist eine Reduktion des arteriellen $p\text{CO}_2$ typisch [108]. Zur objektiven Beurteilung der

körperlichen Leistungsfähigkeit bei Verdacht auf PAH werden meistens neben der Evaluierung der subjektiven funktionellen Klasse der 6-Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie verwendet [84]. Die Spiroergometrie ist sowohl als Screeningmethode, bei der Diagnosestellung, als auch als Verlaufsuntersuchung bei PAH hilfreich. Der eingeschränkte Sauerstofftransport bei PAH wird durch mehrere Messwerte verdeutlicht [12]. Hierzu zählt eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme, eine reduzierte anaerobe Schwelle, ein inadäquater Anstieg von Sauerstoffaufnahme im Verhältnis zur Belastungssteigerung und eine reduzierte Belastungsstufe. Charakteristische Veränderungen für das Ventilations-/Perfusionsmissverhältnis sind eine reduzierte Atemeffizienz unter Belastung, widergespiegelt durch erhöhte ventilatorische Äquivalente für CO₂ (die Steigung VE/VCO₂, sogenannter Slope) [84,95,161] und ein erniedrigter endexpiratorischer CO₂-Partialdruck [13,84,138,142,161] an der anaeroben Schwelle. Ein hochauflösendes CT wird durchgeführt, um mögliche Hinweise auf interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenemphysem, pulmonal-venookklusive Erkrankung (PVOD) und pulmonal-kapilläre Hämangiomatosen (PCH) als Ursache der pulmonalen Hypertonie zu identifizieren [110]. Ergibt sich aus den oben beschriebenen Untersuchungsmethoden ein Anhalt für eine der beiden häufigeren Ursachen für eine pulmonale Hypertonie (Linksherzerkrankung oder Lungenerkrankung), wird diese behandelt und Verlaufsuntersuchungen angeschlossen. Können keine Linksherzerkrankungen oder Lungenerkrankungen sicher bestätigt werden, wird mit Hilfe der Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie (V/Q-Scan) das Vorhandensein einer CTEPH ausgeschlossen. Da der V/Q-Scan eine Sensitivität von 90-100% und eine Spezifität von 94-100% aufweist, kann mit einem normalen Perfusionsbefund eine CTEPH mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden [109]. Kann keine der oben erwähnten Grunderkrankungen festgestellt werden, folgt nach dem diagnostischen Algorithmus von 2009 eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einem Vasoreaktivitätstest [5,107]. Um die Diagnose einer PAH sicher zu bestätigen, ist die Durchführung eines Rechtsherzkatheters erforderlich. Laut den europäischen Leitlinien von 2009 müssen folgende Parameter obligat bestimmt werden: rechtsatrialer Druck, pulmonal-arterieller Druck, pulmonal-kapillärer Verschlussdruck, Herzzeitvolumen, und gemischt-venöse Sauerstoff-Sättigung [103,107]. Wird bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine PAH diagnostiziert, wird bei allen Patienten mit

IPAH oder FPAH ein Vasoreaktivitätstest empfohlen [103]. Als Testsubstanz wird in Deutschland bevorzugt inhalatives NO oder inhalatives Iloprost eingesetzt [104]. Ein positiver Vasoreaktivitätstest ist definiert als Abfall des mittleren Pulmonalarteriendrucks um mindestens 10 mmHg auf unter 40 mmHg bei normalem Herzzeitvolumen (HZV) [105,103]. Dieser Test dient der Identifizierung der Patienten, die von einer Therapie mit Kalziumantagonisten profitieren, da nur etwa 7% der Patienten mit PAH einen anhaltenden Effekt auf Kalziumantagonisten zeigen [105].

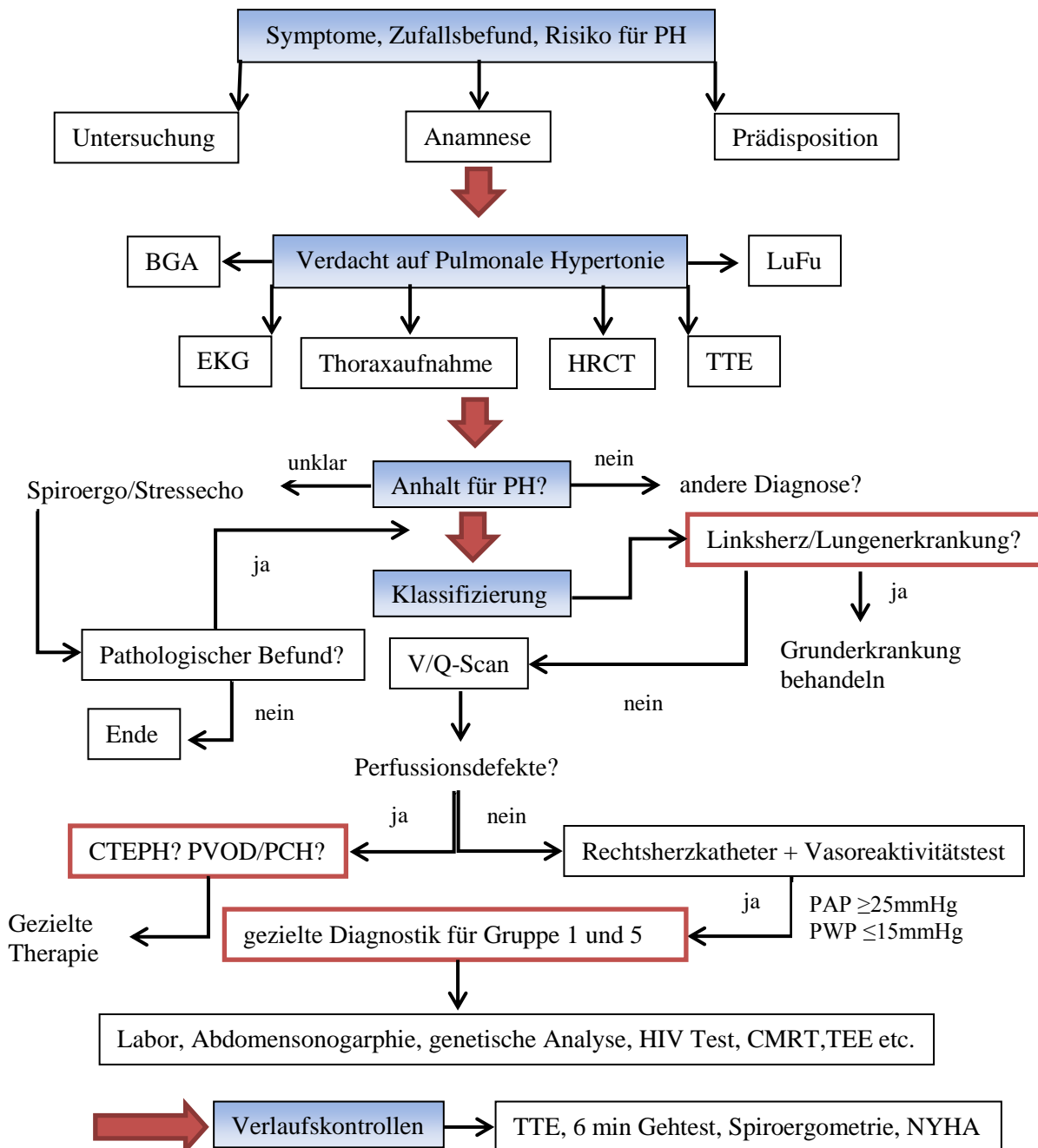


Abb. 3: Schema zur Vorgehensweise der Diagnostik bei pulmonaler Hypertonie. Modifiziert nach den Leitlinien von 2007/2009 [5,104,107].

1.8. Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie

In den letzten Jahren hat sich die Therapie der PAH erheblich weiterentwickelt. Eine Metaanalyse von Oktober 2008 konnte zeigen, dass Patienten mit PAH, die über einen Zeitraum von 14,3 Wochen behandelt wurden, eine Reduktion der Mortalität von 43% und eine Erniedrigung der Hospitalisierungsrate von 61% aufwiesen, im Gegensatz zu Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden [111]. Die Therapie der Patienten mit PAH bedarf einer genauen Planung, die den Schweregrad der Erkrankung, unterstützende Maßnahmen, das Ergebnis des Vasoreaktivitätstest, Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie und die Kombination aus verschiedenen Medikamenten und Interventionen beinhaltet [107]. Trotz einer großen Auswahl an Therapiemöglichkeiten ist eine Heilung der PAH bis heute noch nicht möglich. Jedoch helfen verschiedene Pharmaka die Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit sowie die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern [5].

1.8.1. Allgemeinmaßnahmen

Es gibt einige Allgemeinmaßnahmen, die jedem Patienten mit PAH empfohlen werden. Dazu gehört die psychologische und soziale Betreuung des Patienten. Ein angepasstes Trainingsprogramm gilt als empfehlenswert [112]. Patientinnen mit PAH sollten darauf hingewiesen werden, dass eine Schwangerschaft unbedingt vermieden werden sollte, da sie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [113]. Eine zuverlässige Kontrazeption sollte demnach gewährleistet werden. Patienten mit PAH sind anfällig für die Entwicklung einer Pneumonie, welche ursächlich für 7% der Todesfälle ist [33,107]. Aus diesem Grund wird eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen [107].

1.8.2. Basistherapeutika

Antikoagulation: Der Grund für eine orale Antikoagulation ist die Reduktion von mikroskopischen in-situ Thrombosen [175]. Solange keine Kontraindikationen vorliegen gilt die orale Antikoagulation als Standardkomponente bei IPAH, Kollagenose-, HIV- und Appetitzügler-assoziiierter PAH sowie bei PVOD und PCH [5,176,177]. In einer qualitativen systematischen Analyse wurden sieben

unterschiedliche Studien bezüglich der Effizienz der Antikoagulation bei PAH im Rahmen eines review-Artikel evaluiert [178]. Der Einsatz von Warfarin® zeigte in fünf dieser Beobachtungsstudien eine Verbesserung der Überlebensrate. Eine aktuelle Studie von Olsson et al. untersuchte den Einfluss von Antikoagulantien auf das Überleben bei 1283 Patienten mit neu diagnostizierter PAH. Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass die Verwendung der Antikoagulantien mit einem Überlebensvorteil für Patienten mit IPAH einhergeht. Im Gegensatz dazu war die Verwendung von Antikoagulantien nicht mit einem Überlebensvorteil bei Patienten mit anderen Formen von PAH assoziiert [207]. Entsprechend den derzeit geltenden Richtlinien beträgt die Ziel-INR (international normalized ratio) 2,0-3,0 [104].

Diuretika: Einige Patienten mit PAH entwickeln im Laufe der Zeit eine dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz. Diese führt zu Flüssigkeitsretention, die zu einem erhöhten zentral-venösen Druck, peripheren Ödemen, Stauungsleber oder Aszites führen kann. Es gibt zwar keine randomisierten kontrollierten Studien über die Therapie mit Diuretika bei PAH Patienten, jedoch zeigt die klinische Erfahrung, dass die Behandlung mit Diuretika einen symptomatischen Nutzen für die Patienten haben kann [107].

Sauerstoff: Die Gabe von Sauerstoff ist bei Patienten mit PAH nicht obligat. Eine Sauerstofflangzeittherapie wird bei einem Sauerstoffpartialdruck <60 mmHg empfohlen [205]. Für die PAH liegen keine Daten vor, sodass die Entscheidung zur Sauerstofftherapie individuell getroffen werden sollte [104].

Digitalispräparate: Digitalispräparate werden zur Therapie von Rechtsherzversagen sowie bei supraventrikulären Tachyarrhythmien eingesetzt, da dies zu einer klinischen Verschlechterung der Patienten führen kann. Sie profitieren von dem kurzzeitigen Einsatz von Digoxin zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus. [104,114]. Aufgrund der spärlichen Datenlage zur Langzeittherapie mit Digitalispräparaten besteht keine einheitliche Empfehlung zum Einsatz dieser Präparate bei PAH.

1.8.3. Kalziumkanalantagonisten

In mehreren klinischen Studien zeigte der Einsatz von Kalziumkanalantagonisten einen lebensverlängernden Effekt bei Patienten mit IPAH [179,180]. Ein Problem dieser Gruppe von Pharmaka ist, dass ausschließlich Patienten mit einer signifikanten

Reaktion während der akuten Vasoreagibilitätstestung, sogenannte „responder“, für eine Therapie mit Kalziumkanalantagonisten in Betracht gezogen werden können. Hierbei gilt der Test als positiv, wenn unter Inhalation von Stickstoffmonoxid/Iloprost eine akute Abnahme des PAP um mehr als 10mmHg mit Erreichen eines $\text{PAP} \leq 40 \text{ mmHg}$ bei Normalisierung des Herzminutenvolumens erreicht wird [105,103]. Eine klinische Studie von Sitbon et al. zeigte bei nur ca. 13 % der IPAH-Patienten eine akute Vasoreaktivität und nur die Hälfte davon profitierten von einer kontinuierlichen Behandlung mit Kalziumantagonisten. Sie zeigten eine Verbesserungen der Hämodynamik sowie eine Lebensverlängerung [106,181]. Als Präparate werden Nifedipin, Diltiazem und auch Amlodipin eingesetzt [179,182].

1.8.4. Prostazykline

Prostazyklin (PGI_2) ist der stärkste bekannte pulmonale Vasodilatator und hat darüber hinaus starke zytoprotektive, aggregationshemmende und antiproliferative Eigenschaften [183]. Patienten mit PAH zeigen typischerweise eine Unterproduktion von PGI_2 . Die vasoaktive Therapie erweitert den Gefäßquerschnitt, indem sie den dauerhaft erhöhten Vasotonus durch Relaxation der glatten Muskelzellen senkt [184]. Epoprostenol als i.v.-Dauerinfusion ist die älteste Therapieoption der PAH [185]. Barst et al. stellten 1996 die Effizienz dieser Medikamentengruppe bei Patienten mit schwerer IPAH im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit konventionellen Medikamenten fest. Die Patienten, die mit Epoprostenol therapiert wurden zeigten eine Verbesserung bezüglich Belastbarkeit, Lebensqualität, Lebenserwartung und Hämodynamik [185]. In zwei weiteren Studien wurde ein lebensverlängernder Effekt unter Epoprostenol-Therapie beobachtet [7,186]. In den USA und in einigen europäischen Ländern ist die intravenöse Therapie mit Epoprostenol zugelassen (NYHA III-IV). In Deutschland ist diese Form der Therapie jedoch nicht freigegeben. Epoprostenol muss aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit (3-5 min.) kontinuierlich intravenös gegeben werden. Dazu wird ein zentral-venöser Katheter benötigt. Dies birgt die Gefahr septischer Katheterinfektionen sowie thromboembolische Komplikationen. Im Verlauf wurden Prostazyklin-Analoga entwickelt, die auch inhalativ (Iloprost) oder subkutan (Treprostinil) verabreicht werden können. Das Prostazyklinanalogon Treprostinil bietet den Vorteil einer langen Halbwertszeit (55-117 min.). Es wurde 2002 in einer

randomisierten kontrollierten Studie überprüft. Dabei zeigte sich unter subkutaner Trepostinil-Therapie eine leichte aber signifikante Verbesserung des Sechs-Minuten-Gehtests und der hämodynamischen Messgrößen [187]. Trepostinil wird bei PAH Patienten der NYHA-Klassen III bis IV angewendet. In Deutschland ist aktuell nur subkutanes Treprostinil zugelassen [104]. Iloprost ist ein chemisch stabiles Prostazyklin-Analogon. Es kann i.v., oral und über Aerosole verabreicht werden. Die Inhalationstherapie stellt ein attraktives Konzept für PAH Patienten dar, da es den Vorteil bietet, selektiv im Lungenkreislauf zu wirken. Somit können systemische Nebenwirkungen reduziert werden. Eine zulassungsrelevante randomisierte, multizentrische Studie verglich eine tägliche mehrmalige Iloprost- Therapie (6-9-mal) mit einer Placebo-Therapie bei Patienten mit CTEPH und PAH. Es zeigte sich, dass Iloprost-Aerosol die körperliche Belastbarkeit (als Maßstab galt der Sechs-Minuten-Gehtest sowie die NYHA-Klassifikation) verbessert und die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung verringert [119]. McLaughlin et al. untersuchte die kombinierte Einnahme von inhalativem Iloprost mit einer bestehenden Bosentan-Therapie. Es verbesserte sich sowohl die NYHA-Klasse als auch hämodynamische Parameter. Die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung konnte verlängert werden [121]. Die Zulassung für inhalatives Iloprost bei PAH-Patienten wurde in Deutschland auf die NYHA-Klassen III beschränkt. [104] Der Nachteil der Therapie mit Iloprost ist die Notwendigkeit von häufigen Inhalationen durch die kurze Wirkdauer des Medikaments.

1.8.5. Phosphodiesterase-5-Hemmer

Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer) erhöhen den Effekt von zirkulierendem NO durch Hemmung des Abbaus von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) [109]. Dieser Effekt induziert einerseits die pulmonale Vasodilatation, andererseits die antiproliferative Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen [110]. Sildenafil ist ein oral verfügbarer PDE-5-Hemmer und ist aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf das Enzym Phosphodiesterase-5 neben der PAH auch für die erektile Dysfunktion des Mannes zugelassen. Einerseits induziert Sildenafil eine pulmonale Vasodilatation, andererseits zeigt es antiproliferative Effekte auf glatte Gefäßmuskelzellen [188]. Mehrere Studien zeigten eine hochsignifikante Wirksamkeit

von Sildenafil auf die Belastbarkeit und die Lebensqualität von Patienten mit PAH [118,189,190,191], CTEPH [192,193] und PH aufgrund von Lungenerkrankungen [117]. Neben Sildenafil ist ebenfalls Tadalafil für IPAH und PAH assoziiert mit Bindegewebserkrankungen im NYHA Stadium II und III zugelassen [194].

1.8.6. Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten

Endothelin-1 (ET-1) hat konstriktive und proliferative Eigenschaften auf glatte Gefäßmuskelzellen. Diese Wirkung wird über zwei Rezeptoren (ETA und ETB) ausgeübt. Diese beiden Rezeptoren sind die Angriffsorte für ET-1-Rezeptor-Antagonisten. Bosentan, ein Vertreter der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, ist ein dual selektiver Endothelin-Rezeptor-Antagonist. Er übt seine Wirkung über die Blockierung von beiden Rezeptoren aus. Bosentan wurde bislang in mehreren klinischen Studien evaluiert. Es konnte insgesamt eine Verbesserung wichtiger hämodynamischer Parameter, der körperlichen Belastbarkeit, der funktionellen NYHA-Klasse, sowie im Zeitpunkt einer klinischen Verschlechterung gesehen werden [116,115, 145,195]. Im Jahr 2005 wurden zwei Studien veröffentlicht, die eine verbesserte Überlebensrate unter Bosentantherapie bei Patienten mit PH zeigten [165,196]. Die Lebertoxizität gilt als mögliche Nebenwirkung einer Therapie mit Bosentan. In ca. 3-5% der Fälle zwingen die hepatotoxischen Eigenschaften dieses Medikamentes zum Therapieabbruch [107,120]. Eine regelmäßige Kontrolle der Transaminasen unter einer Langzeittherapie mit Bosentan ist daher notwendig. Bosentan wird in den aktuellen Leitlinien mit dem höchsten Empfehlungsgrad (1-A) zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie in den NYHA-Klassen II und III bewertet [107]. Ambrisentan ist ein selektiver ET-Rezeptor-Antagonist für den Endothelin-Rezeptor-A. Die ARIES-Studie zeigte bei PAH-Patienten im NYHA Stadium II und III nach einer Therapie mit Ambrisentan über 12 Wochen eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit [197]. Ambrisentan ist für die Behandlung der PAH im funktionellen NYHA-Stadium II und III zugelassen [107].

1.8.7. Kombinationstherapie

Die PAH verläuft bei der Mehrzahl der Patienten trotz der vorhandenen Therapieoptionen meistens progredient, sodass die Kombination der oben

beschriebenen Substanzen eine immer größere Rolle spielt. Mehrere Studien bezüglich verschiedener Kombinationsregimen weisen auf eine hohe Sicherheit hin und liefern erste Hinweise auf eine Verbesserung in Hämodynamik, körperlicher Belastbarkeit und Symptomen [120,121,122,]. Einige Studien mit Bosentan in Kombination mit Prostanoiden und PDE-5-Hemmern zeigen im Vergleich zu Placebo übereinstimmend Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit [121,145,194,198,199,200]. In der 2008 veröffentlichten PACES-Studie, eine große randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, zeigte sich, dass Patienten die zusätzlich zu einer stabilen intravenösen Epoprostenoltherapie Sildenafil einnahmen, eine signifikante Verbesserung der Belastbarkeit, der hämodynamischen Parameter und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung im Vergleich zur Placebogruppe aufwiesen [122]. Eine retrospektive Studie von Maron et al. suggeriert, dass Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie von einer Kombination mit Spironolacton und Ambrisentan klinisch profitieren. Die Patienten, die mit Spironolacton und Ambrisentan behandelt wurden, zeigten eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um 94% nach 12 wöchiger Therapie und eine Verbesserung des NT-proBNP um das 1,7-fache im Vergleich zu den Patienten die nur mit Ambrisentan behandelt wurden. Auch der Anteil der Patienten die sich um mindestens eine WHO-Klasse verbesserten war in der Gruppe die zusätzlich Spironolacton erhielten um 90% größer ($p=0,08$) [206].

Es gibt viele offene Fragen bezüglich der Wahl der Kombinationsmittel sowie den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Kombinationstherapie. Ebenso ist die Frage, ob sie simultan oder sequentiell verabreicht werden soll noch nicht abschließend geklärt. Eine Kombinationstherapie sollte nur von Experten und in spezialisierten Zentren begonnen werden. Die Entscheidung für oder gegen ein Kombinationsregime muss individuell diskutiert werden.

1.8.8. Interventionelle Therapie

Als Ultima Ratio gilt die Herz-/Lungentransplantation bzw. die atriale Septostomie bei therapierefraktären Patienten, welche trotz optimaler medikamentöser Therapie keine ausreichende Verbesserung zeigen [107].

1.9. Prognose der PAH

Mehrere Parameter sind für die PAH von prognostischer Relevanz. Die Einteilung nach der NYHA-Klassifikation konnte in aktuellen Studien [9,166] als signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei Patienten mit PAH dokumentiert werden. Kann die NYHA-Klasse im Verlauf des ersten Jahres beibehalten oder sogar verbessert werden, haben die Patienten eine deutlich bessere Prognose als diejenigen Patienten, die in der NYHA-Klasse III/IV stagnieren oder sich bei initial guter NYHA-Klasse weiter verschlechtern [167]. In NYHA-Klasse I und II lag die mittlere Überlebenszeit bei 6 Jahren. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit einem NYHA Stadium III eine mediane Überlebenszeit von 2,5 Jahren und 6 Monate für diejenigen aus NYHA-Klasse IV [9]. Auch mit Hilfe der Echokardiographie kann die Prognose von Patienten mit PAH abgeschätzt werden. Ein erhöhter Tei - Index ist assoziiert mit einer schlechteren Überlebenszeit und gilt als Indikator für rechtsventrikuläres Versagen [168,169]. Weitere prognostische Faktoren sind eine erhöhte rechtsatriale Fläche sowie der Nachweis eines bestehenden Perikardergusses [170,171]. Ein weiterer funktioneller Parameter der rechtsventrikulären Funktion mit prognostischer Signifikanz ist der Grad der „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE). Eine Abnahme der TAPSE um einen Millimeter erhöht das Mortalitätsrisiko um 17% [172]. Einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei der PAH ist die Adaption des rechten Ventrikels an den erhöhten Druck in der Lungenstrombahn. Eine rechtsventrikuläre Insuffizienz geht mit einer schlechten Prognose einher [7]. Als hämodynamische Indikatoren einer schlechten Prognose fielen im „Registry des National Institute of Health“ ein erhöhter mPAP, rechtsatrialer Druck (RAP), pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR) sowie ein erniedrigter „cardiac index“ (CI) auf. Sie sprechen für einen ungünstigen Verlauf der Krankheit mit schlechteren Überlebenszeiten [9]. Eine Studie aus Japan zeigte, dass die überlebenden Patienten mit PAH niedrigere PVR-Werte aufwiesen als die Verstorbenen [173]. Eine erniedrigte gemischtvenöse Sauerstoffsättigung sowie eine erniedrigte arterielle Sauerstoffsättigung gelten als negative Prädiktoren für das Überleben bei PH [8,170]. Einige Parameter der Spiroergometrie zeigen die Schwere und die Prognose der Erkrankung an. Die maximale Sauerstoffaufnahme und der maximale systolische Blutdruck sind von prognostischer Bedeutung [8,95]. Wensel et al. konnte

zeigen, dass eine maximale Sauerstoffaufnahme von weniger als 10,4 ml/kg/min und ein maximaler systolischer Blutdruck < 120 mmHg unabhängige prognostische Parameter der PAH darstellen. Kann keiner der beiden Risikofaktoren bei einem Patienten mit PAH erhoben werden, beträgt die 1 Jahres-Überlebensrate 95%. Ist ein Risikofaktor vorhanden, sinkt die 1JÜR auf 79% und beim Vorhandensein beider Risikofaktoren auf 23% [8]. Sun et al. erkannten bei IPAH Patienten eine Korrelation zwischen der VO₂max, der anaerobe Schwelle, dem VE/VCO₂-Quotient an der anaeroben Schwelle, dem Sauerstoffpuls und der maximal erreichten Wattzahl mit dem Schweregrad der PH [138]. Eine Studie von Deboeck et al. testete die Fähigkeit der Spiroergometrie in ihrer Vorhersagekraft in Bezug auf das Überleben und die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung bei Patienten mit PAH. Sie stellten fest, dass die Überlebenszeit bei Patienten mit PAH mit der peakVO₂, VO₂AT und der VE/VCO₂AT assoziiert war. Die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung zeigte eine Assoziation mit peakVO₂, VO₂AT, VE/VCO₂AT und PetCO₂AT [126]. Dass der 6-Minuten-Gehtest einen unabhängigen Prognosefaktor für Patienten mit PAH darstellt, konnte durch mehrere Untersuchungen bewiesen werden [170,150]. Dabei stellt die zurückgelegte Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest einen Prädiktor für das Überleben bei PH-Patienten dar [170,150]. In einer Untersuchung von Miyamoto et al. wurde die Studienpopulation ab einer zurückgelegten Strecke von 332 Metern in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe mit niedrigen Distanzen (< 332m) wies gegenüber der Gruppe mit weiteren Distanzen (≥ 332m) eine signifikant niedrigere Überlebensrate auf [150]. Unter den Biomarkern haben erhöhte Werte der natriuretischen Peptide (BNP, NT-proBNP), der Harnsäure (aufgrund eines gestörten oxidativen Metabolismus) und des Troponin T (aufgrund rechtsventrikulärer Ischämie) eine negative prognostische Bedeutung [21,36,174]. BNP gilt als Marker einer Herzinsuffizienz und ist daher kein spezifischer Marker einer PAH. Allerdings zeigte eine Veröffentlichung von Nagaya et al., dass Patienten mit einem BNP-Spiegel > 150 pg/ml bei Diagnosestellung eine höhere Mortalität aufweisen als Patienten mit niedrigeren Spiegeln im Serum. Auch weisen Patienten mit einem Abfall des BNP-Spiegels unter Therapie eine bessere Prognose auf als Patienten mit unveränderten oder sogar steigenden Werten im Serum. Dabei korrelieren erhöhte BNP-Spiegel mit einer schlechteren Überlebenszeit [37]. In einer großangelegten Studie mit 2716 Patienten konnten 5 unabhängige Prädiktoren für eine

1-Jahresüberlebensrate identifiziert werden. Dazu zählten eine pulmonal-vaskuläre Resistance > 32 Wood units, eine PAH assoziiert mit portaler Hypertension, NYHA Stadium IV, Männer > 60 Jahre und die familiäre PAH [152]. Eine FPAH stellt damit einen hohen Risikofaktor für das Überleben dar und zeigt hiermit, wie relevant ein frühzeitiges Eingreifen in den weiteren Prozess der Erkrankung ist.

Die Ergebnisse einer Studie von Rubin et al. aus dem Jahr 2007 zeigten, dass man die Verschlechterung der Erkrankung verlangsamen könnte, wenn man die Diagnose und Behandlung der PAH einige Monate früher stellen und beginnen würde. Deswegen ist es von herausragender Bedeutung, dass die PAH in den frühen Stadien der Erkrankung diagnostiziert und behandelt wird [17,40]. Damit könnte die Aussicht auf eine gute Prognose verbessert werden [15]. Bei Patienten mit schwerer PAH beträgt die mittlere Überlebenszeit ohne Therapie nach Diagnosestellung nur 2,8 Jahre [9]. Seit Einführung der speziellen Therapie konnte die Prognose der PAH deutlich verbessert werden. Die 1- und 3-Jahresüberlebensraten liegen aktuell bei 85% und 60% [165].

1.10. Parameter der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein Belastungstest mit gleichzeitiger Messung der kardiopulmonalen und muskulären Leistungsfähigkeit. Somit kann mit Hilfe der Spiroergometrie gleichzeitig das kardiovaskuläre und ventilatorische System beurteilt werden [8,11,49]. Belastungen werden nach definierten Belastungsprotokollen durchgeführt, die die Dauer und Art der Belastung festlegen. Die Belastung kann stufenförmig oder kontinuierlich gesteigert werden. Es gibt zahlreiche Variationen in Belastungsprotokollen, Belastungsgeräten und Belastungsarten [50,51]. Am häufigsten werden Laufband- und Fahrradergometer eingesetzt. Gleichzeitig werden die Vitalparameter und die Atemgase analysiert. Diese Belastungsuntersuchung ermöglicht die Beurteilung von Schweregrad, Prognose und Verlauf der Krankheit. Die Analyse beinhaltet die Sauerstoffaufnahme in ml/min (VO_2), die Kohlendioxidabgabe in ml/min (VCO_2), das Atemzugvolumen in l (AZV) und die Atemfrequenz/min (AF). Mit den oben genannten Parametern wurden die folgenden Werte ermittelt bzw. berechnet.

1.10.1. Atemminutenvolumen (VE)

Das Atemminutenvolumen (VE) ist das Gasvolumen, welches pro Minute ein- und ausgeatmet wird. Es lässt sich aus dem Produkt des Atemzugvolumens und der Atemfrequenz berechnen. Unter Belastung nimmt das VE zunächst proportional zur Leistung und zur Sauerstoffaufnahme zu. Ungefähr ab 50-60% der maximalen Leistungsfähigkeit steigt VE überproportional an. Dieser Wechsel vom linearen zum exponentiellen Anstieg des VE im Vergleich zur Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe wird auch als anaerobe Schwelle (AT) bezeichnet [54,55]. Die Steigerung des VE wird zunächst über eine Zunahme des Atemzugvolumens bewerkstelligt. Später erfolgt dann ein Anstieg der AF [56]. Durch die Betrachtung der VE relativ zu VO_2 und VCO_2 können wichtige Schlussfolgerungen über die Effizienz des Gasaustausches und das Ventilations-/Perfusionsverhältnis unter Belastung gezogen werden [90].

1.10.2. Sauerstoffaufnahme (VO_2 , $\text{VO}_{2\text{max}}$, peakO_2)

Die Angabe der Sauerstoffaufnahme kann als Absolutwert (ml/min) oder bezogen auf das Körpergewicht (ml/min/kg) angegeben werden. Die VO_2 ist diejenige Menge an Sauerstoff, die pro Zeiteinheit von der Lunge aufgenommen und von der Zirkulation abtransportiert wird. Es handelt sich also nicht nur um einen rein pulmonalen Parameter, sondern um eine Kombination aus pulmonalem und kardialen Parameter. Bei gesunden Personen steigt die Sauerstoffaufnahme unter körperlicher Belastung etwa auf das Zehnfache des Ruhewertes an [90]. Während der Belastung steigt die VO_2 proportional zur Leistung an. Bei Störungen des O_2 -Transportes kann man häufig einen reduzierten VO_2 -Anstieg schon bei geringer Belastung erkennen. Dies ist als pathologisches Zeichen zu werten [90]. Die $\text{VO}_{2\text{max}}$ ist der zuverlässigste Parameter für das Langzeitüberleben bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie [8]. Ab einer bestimmten Leistung steigt die Sauerstoffaufnahme trotz Steigerung der Belastung nicht weiter an. An diesem Punkt ist die $\text{VO}_{2\text{max}}$ erreicht. Die $\text{VO}_{2\text{max}}$ wird also definiert als der Wert, bei dem trotz Steigerung der Belastung kein weiterer Anstieg der O_2 -Aufnahme mehr möglich ist [59]. Die Sauerstoffaufnahme bleibt konstant und es bildet sich ein Plateau. Die Möglichkeit der Zirkulation ist an dieser Stelle ausgeschöpft. Die

VO₂max ist somit erreicht, wenn ein sogenanntes „leveling-off“ eintritt. Sie ist ein eher selten beobachteter Wert. Man erreicht die VO₂max bei sehr guter Motivation während Belastung und guter Leistungsstärke [57]. Wird dieses „leveling-off“ bzw. das Plateau nicht erreicht, wird die maximale Sauerstoffaufnahme als peakVO₂ bezeichnet. Die peakVO₂ ist somit die höchste, in einem Intervall von 30 sec. durchschnittlich erreichte O₂-Aufnahme [59]. PeakVO₂ beschreibt die maximal erreichte Sauerstoffaufnahme während einer Spiroergometrie. Sie ist der normalerweise erreichte Endpunkt der O₂-Aufnahme am Ende einer körperlichen Belastung. Eine erniedrigte peakVO₂ kann auch durch einen verfrühten Abbruch der Belastung zum Beispiel durch Gelenkschmerzen entstehen. Es bedeutet somit nicht, dass die maxVO₂ ebenfalls reduziert ist [57,11,90]. Es ist daher wichtig die Begriffe VO₂max und peakVO₂ zu trennen. Eine kardiopulmonale Ausbelastung wird bei Personen mit kardiopulmonalen Erkrankungen selten beobachtet. Ebenso kann die VO₂max nicht verwendet werden, wenn die Untersuchung durch den Patienten auf Grund von symptomatischen Abbruchkriterien wie Dyspnoe oder Angina pectoris Beschwerden oder Ermüdung der Beine abgebrochen wird [65]. Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit wird als normal angesehen, wenn VO₂max mindestens 85% des individuell erwarteten maximalen Normalwertes erreicht hat. Höhere Werte sprechen für einen gesteigerten Trainingszustand. Ist die peakVO₂ vermindert, deutet dies auf eine eingeschränkte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit hin. Es können jedoch keine Rückschlüsse auf die genaue Ursache gezogen werden. Eine graduierte Einteilung der Leistungseinschränkung anhand von VO₂max im Verhältnis zum berechneten Sollwert liefert das Ludwigshafen-Schema [91].

Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit	VO₂max (in % des berechneten Sollwertes)
Normale Leistungsfähigkeit	≥ 85%
Leichtgradig eingeschränkt	70-84 %
Mittelgradig eingeschränkt	50 - 69%
Schwergradig eingeschränkt	< 50 %

Tab. 3: Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit anhand der peak VO₂%pred.[91].

1.10.3. Kohlendioxidabgabe ($V\text{CO}_2$)

Kohlendioxid entsteht als Endprodukt des zellulären Metabolismus. Unter Belastung wird vermehrt CO_2 abgeatmet, um entstandene Säure-Äquivalente zu eliminieren. Unter anaeroben Bedingungen wird durch die Entstehung von Laktat und die damit einhergehende Bicarbonat-Pufferung vermehrt CO_2 freigesetzt und abgeatmet. Dieser Effekt ermöglicht die Ermittlung der anaeroben Schwelle unter nichtinvasiven Bedingungen [90]

1.10.4. Sauerstoffpuls (VO_2/HF)

Der Sauerstoffpuls ist definiert als die Menge an Sauerstoff, die pro Herzschlag vom Körper aufgenommen wird. Die maximal aufgenommene Sauerstoffmenge hängt vom kardialen Schlagvolumen als auch von der arteriovenösen O_2 -Konzentration ab. Bei gesunden Personen steigt der O_2 -Puls kontinuierlich unter Belastung an. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder pulmonal vaskulären Erkrankungen zeigt sich dagegen eine frühzeitige Plateaubildung des O_2 -Pulses [53]. Bei PAH ist ein fehlender Anstieg des Sauerstoffpulses unter Belastung sowie ein Nichterreichen des Sollwertes typisch [164]. Der Sollwert berechnet sich aus dem Sollwert der maximalen Sauerstoffaufnahme und der zu erwartenden Herzfrequenz (220-Lebensjahre) [57].

1.10.5. Endtidale Konzentrationen und endexpiratorische Partialdrücke

Die Gaskonzentrationen in den Alveolen der Lunge kann man auf nicht-invasivem Weg nur indirekt ermitteln. Es werden deshalb die Gaskonzentrationen verwendet, die am Ende der Expiration gemessen werden können: FetCO_2 und FetO_2 . Sie entsprechen am ehesten der alveolären Gaskonzentration. Am Anfang der Expiration wird die Luft aus dem Totraum der Lunge ausgeatmet. In ihr hat kein Gasaustausch stattgefunden. Die Gaskonzentrationen entsprechen in etwa denen der Umgebungsluft. Im weiteren Verlauf wird Mischluft ausgeatmet, die teils aus den Alveolen und teils aus dem funktionellen Totraum stammt. Am Ende der Expiration stammt die ausgeatmete Luft allein aus den Alveolen. Die höchste, am Ende der Expiration gemessene CO_2 -Konzentration wird als FetCO_2 definiert. Die niedrigste endexpiratorisch gemessene

O₂-Konzentration wird im Folgenden als FetO₂ bezeichnet. Der Normalbereich des FetCO₂ liegt bei etwa 35 - 45 mmHg (4 - 6 %) [92].

Für die Umrechnung von FetCO₂ in PetCO₂ gilt folgende Formel: [92]

$$\text{PetCO}_2 = \text{FetCO}_2 \times (\text{PB} - 47)$$

Meereshöhe PB = 760 mmHg

BTPS-Korrektur = - 47 mmHg

PetO₂ und PetCO₂ stellen somit die Konzentration der Atemgase zum Ende der Expiration dar. Es handelt sich also um eine punktuelle Messung des O₂-und CO₂-Partialdruckes am Ende jeder Expiration. Beide Parameter stimmen in Ruhe bei Personen ohne Perfusions-Ventilations-Missverhältnis oder Shunts gut mit den arteriellen Werten überein [11]. PetCO₂ steigt bis zum ventilatorischen Kompensationspunkt an, da vermehrt CO₂ angeflutet wird, und sinkt anschließend kontinuierlich wieder ab. Die PetO₂ eignet sich zur Identifikation der anaeroben Schwelle [11,55,59].

Es wird in der aktuellen Literatur darüber diskutiert, ob die endexpiratorisch gemessenen CO₂-Konzentrationen bei an PAH erkrankten Patienten gegenüber Gesunden verändert sind. Yasunobu et al. fanden heraus, dass der endexpiratorische CO₂-Partialdruck bei Personen mit PAH in Ruhe sowie unter Belastung reduziert ist [13]. Eine Studie von Hemnes et al. verglich Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie, mit pulmonal-venöser Hypertonie und gesunde Probanden im Hinblick auf veränderte endexpiratorische CO₂ - Partialdrücke in Ruhe und während eines 6-Minuten Gehtests. Sie fanden heraus, dass die Personen mit PAH signifikant reduzierte endexpiratorische CO₂- Drücke aufwiesen im Vergleich zu den Patienten mit pulmonal-venöser Hypertonie (PVH) und zu den gesunden Personen [93]. Der endexpiratorische CO₂-Partialdruck während Belastung hängt wesentlich vom pulmonalen Ventilations-/Perfusionsverhältnis ab. Typischerweise steigt der PetCO₂ zu Beginn der Aufwärmphase an und nimmt kontinuierlich bis zum ventilatorischen Kompensationspunkt zu. In Ruhe werden Werte zwischen 36 bis 42 mmHg als normal angegeben. Der Maximalwert sollte auf 3-8 mmHg oberhalb des in Ruhe erreichten

Wertes ansteigen [65,90]. Bei PAH-Patienten ist aufgrund der verminderten Perfusion gut belüfteter Lungenareale die Effizienz der Atmung herabgesetzt. Typisch sind ein erhöhtes Atemäquivalent für CO_2 und ein verminderter Partialdruck für CO_2 in der Expiration, der auch während Belastung nicht ansteigt. Oft lässt sich bei PAH ein stetiger PetCO_2 -Abfall beobachten. Laut den Ergebnissen von Yasunobu et al. und Dumitrescu et al. sind in frühen Stadien der Erkrankung besonders Veränderungen im PetCO_2 sichtbar. Bei bereits ausgeprägten Stadien der Erkrankung zeigt besonders das Atemäquivalent für CO_2 Veränderungen auf. Diese Erkenntnis ist besonders für die Möglichkeit der Früherkennung von großer Bedeutung, da ein unter Belastung sinkender PetCO_2 -Wert zu den ersten Anzeichen einer pulmonalen Vaskulopathie gehört [13,94]. Für Patienten mit PAH sind Grenzwerte für das VE/VCO_2 -Verhältnis > 40 und $\text{PetCO}_2 < 30$ mmHg jeweils an der anaeroben Schwelle beschrieben [13].

1.10.6. Ventilatorische Äquivalente (VE/VCO_2 , VE/VO_2)

Die ventilatorischen Äquivalente sind diejenigen Mengen an Atemvolumen, die bewegt werden müssen, um einen Liter Sauerstoff aufzunehmen, bzw. einen Liter Kohlendioxid abzugeben. Das Atemäquivalent für CO_2 ist demnach definiert als Quotient aus VE und VCO_2 . Je niedriger also die ventilatorischen Äquivalente sind desto effizienter ist die Atmung. Durch die Betrachtung der ventilatorischen Äquivalente können Rückschlüsse auf die Effizienz der Atmung gemacht werden. Während der körperlichen Belastung fallen beide Parameter zunächst ab, da die Atmung durch Rekrutierung von zuvor minderperfundierte Abschnitten ökonomischer wird. Der Körper kann seine Atmungseffizienz steigern, indem er zusätzliche pulmonale Gefäße rekrutiert, um so die am Gasaustausch beteiligte Fläche zu vergrößern. Sind alle Möglichkeiten ausgeschöpft, sinkt die Atemeffizienz, das ventilatorische Äquivalent steigt an. Es nimmt dann einen konstanten Wert an. Zum Zeitpunkt der AT kommt es durch das vermehrt gebildete CO_2 zu einem Atemantrieb. Die Ventilation nimmt nun überproportional zur Sauerstoffaufnahme zu und es kommt zu einem Anstieg des Atemäquivalents [59]. Zum Zeitpunkt der AT nimmt das Atemäquivalent für CO_2 im Gegensatz zu dem von O_2 nicht zu, weil die Ventilation, stimuliert durch das erhöhte CO_2 , selbst ansteigt. Der Punkt, an dem ein Anstieg des Atemäquivalents für O_2 auftritt ohne dass ein Anstieg des Atemäquivalents für CO_2 zu beobachten ist, wird als AT

festgelegt. Verschieben sich die Kurven zu höheren Werten, gilt dies als Zeichen einer weniger effizienten Atmung. Es wird mehr Atemminutenvolumen benötigt, um einen Liter CO_2 abzuatmen bzw. einen Liter O_2 einzuatmen. Dies tritt typischerweise bei chronischen Lungenerkrankungen wie der pulmonalen Hypertonie auf [70]. Für die klinische Beurteilung spielt das Atemäquivalent eine große Rolle, da hierdurch die Atemeffizienz und mögliche Ventilations-Perfusions-Missverhältnisse beurteilt werden können. Bei Gesunden zeigt sich ein Tiefpunkt bei deutlich unter 34. VE/VCO_2 sinkt bei steigender körperlicher Belastung deutlich ab, weil das vermehrt angeflutete CO_2 effizient abgeatmet werden kann. Dies ist Patienten mit PAH nicht möglich. Das Atemäquivalent für CO_2 steigt also bei Patienten mit PAH bei Belastung an. In einer Studie von Yasunobu et al. aus dem Jahr 2005 [13] konnte gezeigt werden, dass Patienten mit pulmonaler Vaskulopathie pathologisch erhöhte ventilatorische Äquivalente für CO_2 sowie erniedrigte endexpiratorische CO_2 -Partialdrücke an der anaeroben Schwelle vorweisen. Diese Studie erkannte, dass im Verhältnis zum Schweregrad der PAH, PetCO_2 und VE/VCO_2 einen hyperbolischen Zusammenhang aufweisen.

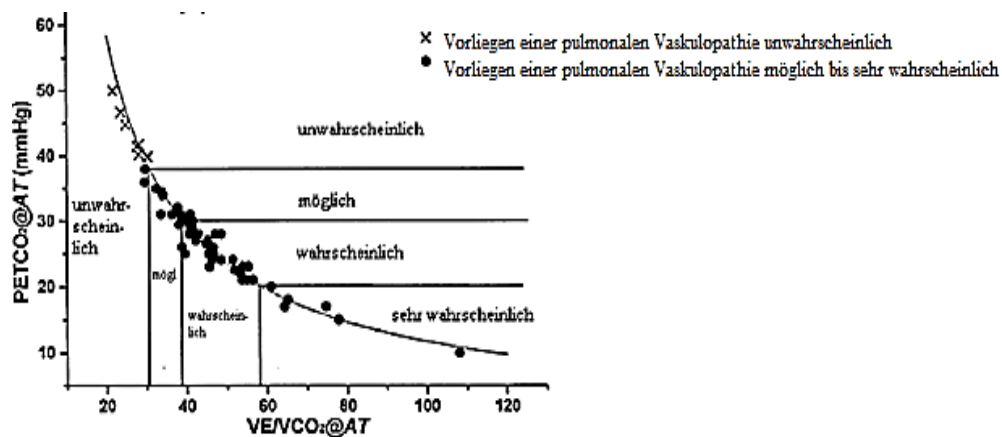


Abb.: 4: Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Vaskulopathie. (Modifiziert nach Yasunobu et al.) [13].

1.10.7. Anaerobe Schwelle (AT), Sauerstoffaufnahme an AT, VO_2AT im Verhältnis zur Soll- VO_2

Die anaerobe Schwelle (AT) beschreibt den Übergang zwischen rein aerobem und partiell anaerobem Stoffwechsel unter Belastung [90]. Sie erlaubt eine objektive

Einschätzung der aeroben Leitungsfähigkeit auch ohne maximale Ausbelastung und ohne willentliche Beeinflussung des Patienten [58]. Man unterscheidet zwei Phasen der muskulären Energiegewinnung:

Die aerobe Phase: Muskelzellen gewinnen Energie in Form von ATP durch die Verbrennung von Kohlenhydraten, Proteinen und Fettsäuren. Glucose wird über die Glykolyse zu Pyruvat abgebaut, dieses wiederum durch die Pyruvatdehydrogenase in Acetyl-CoA. Acetyl-CoA wird im Citratzyklus und in der Atmungskette unter Sauerstoffverbrauch zu CO_2 und H_2O . Fettsäuren werden durch die β -Oxidation auch zu Acetyl-CoA gespalten, welches dann wie oben geschildert weiter abgebaut wird. Wie oben erwähnt ist für diese Vorgänge Sauerstoff notwendig.

Die anaerobe Phase: Reicht diese aerobe Energiegewinnung nicht aus, muss der Körper zusätzlich anaerob Energie gewinnen. Unter anaeroben Bedingungen kann die gemeinsame Endstrecke der Substratoxidation nicht stattfinden. Auch die β -Oxidation kann anaerob nicht ablaufen. In der Glykolyse kann das anfallende NADH_2 auch anaerob in das NAD^+ regeneriert werden, indem Pyruvat in Laktat umgebaut wird. Die Laktatbildung stellt eine Sackgasse im Stoffwechsel dar. Um es weiter verwenden zu können, muss es erst wieder in Pyruvat zurückgewandelt werden. Bei der anaeroben Glykolyse entsteht Energie in Form von ATP. Das anfallende Laktat wird schon während der Belastung weiterverstoffwechselt: In der Skelettmuskulatur, der Herzmuskulatur und in der Leber für die Glukoneogenese. Heute weiß man, dass auch unter körperlichen Ruhebedingungen Laktat produziert wird [66]. Das intrazellulär gebildete Laktat wird in die Blutbahn abgegeben und führt dort zu einer Laktatazidose. Diese wird vor allem über HCO_3^- , dem größten CO_2 Speicher des Körpers, abgepuffert. Das daraus entstandene H_2CO_3 wird in die Lunge transportiert, wo es in H_2O und CO_2 dissoziiert. Um das angefallene CO_2 zu eliminieren, kommt es dann in Form einer respiratorischen Kompensation zu einer verstärkten CO_2 -Abatmung [61,62,63,64,67].

Die anaerobe Schwelle entsteht somit durch einen plötzlichen Anstieg der Laktatproduktion über den Ruhewert im arteriellen Blut bei ansteigender körperlicher Belastung. Die vermehrte Anhäufung von Laktat führt dazu, dass überschüssige Wasserstoffionen gepuffert werden müssen. Das dabei entstandene CO_2 wird vermehrt abgeatmet.

Die Veränderungen des Gasaustausches und der Ventilation während körperlicher Belastung ermöglichen die nichtinvasive Bestimmung der AT. Die AT kann auf unterschiedliche Weise bestimmt werden. Die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs der Atemäquivalente und der end-tidalen Partialdrücke ermöglicht die Ermittlung der AT. Ebenso kann die AT über den Kurvenverlauf des respiratorischen Quotienten ($RQ = VCO_2 / VO_2$) bestimmt werden [11]. Die üblichste Methode zur Bestimmung der anaeroben Schwelle ist jedoch die V-Slope Methode [68]. Bei der V-Slope-Methode zur Bestimmung der anaeroben Schwelle wird die CO_2 -Abgabe grafisch gegen die O_2 -Aufnahme aufgetragen. In den linearen Anteil unterhalb der anaeroben Schwelle wird eine Ausgleichsgerade gezeichnet. Kommt es im anaeroben Stoffwechsel zu einer vermehrten Abatmung von CO_2 wird die Steigung größer. Auch in diesen Teil der Kurve wird eine Ausgleichsgerade gelegt. Zum Zeitpunkt der AT nimmt VCO_2 zu, sodass sich die Steigung des nahezu linearen Verhältnisses ändert. Der Schnittpunkt dieser zwei Geraden zeigt die anaerobe Schwelle an [68].

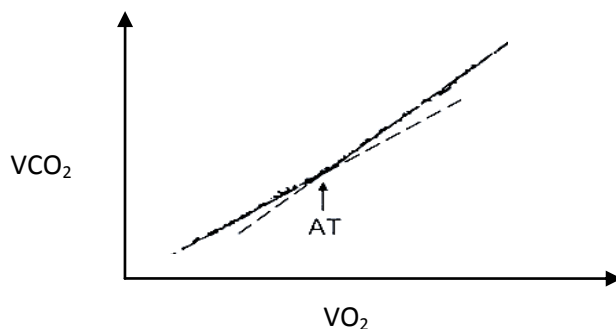


Abb. 5: Skizze der AT-Bestimmung mit Hilfe der V-Slope Methode [68].

Eine reduzierte anaerobe Schwelle deutet auf ein frühes Missverhältnis zwischen O_2 -Angebot und O_2 -Bedarf in der Muskulatur hin. Bei Patienten mit PAH kann die AT reduziert sein. Jedoch findet man dies erst in fortgeschrittenen Stadien. Bei jungen Patienten in frühen Erkrankungsstadien kann die AT normwertig sein. Gebräuchlich ist eine Angabe der Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle (VO_{2AT}), bzw. in Prozent der Sauerstoffaufnahme von der maximalen Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\%AT}$). Die VO_2 bei AT ist ein von der Kooperation unabhängiger Wert und daher sehr verlässlich. Dieser Wert wird im Verhältnis zur Soll VO_2 gesetzt. Es sollte zum Zeitpunkt der AT eine VO_{2AT} von deutlich $> 40\%$ der Soll VO_2 vorhanden sein. Beim Gesunden liegt der Wert um 60% . Beim Sportler kann er Werte um 80% annehmen.

Laut Wasserman et al. ist eine VO_2AT von $< 40\%$ des SollVO_2 ein sicherer Hinweis auf einen pathologischen Befund [57].

1.11. Aktueller Stand der Frühdiagnostik der PAH

Es besteht die Notwendigkeit zur Entwicklung eines nicht-invasiven Verfahrens zur Detektion solcher Personen, die sich in frühen Stadien der PAH befinden. Im Moment gibt es kein Screeningverfahren, das mit absoluter Sicherheit Personen identifiziert, die eine milde Form von PAH entwickelt haben. Screeningmethoden in Ruhe erkennen meist erst manifeste Erkrankungen und sind daher nicht sinnvoll, da die hohe Kapazität der pulmonalen Zirkulation dazu führt, dass frühe pulmonal-vaskuläre Erkrankungen gut kompensiert werden können. Über 50% der pulmonalen Zirkulation muss behindert sein, bevor ein Anstieg des PAP in Ruhe bestimmt werden kann [134,135]. Ein Anstieg des PAP in Ruhe ist demnach ein spätes Zeichen des Umbaus in den distalen Arterien der Lunge. Aufgrund dieser Tatsache wird in der aktuellen Literatur den Untersuchungsmethoden unter Belastung immer mehr Beachtung geschenkt.

Eine ideale Screeningmethode wäre leicht durchzuführen, risikoarm, nicht-invasiv und kostengünstig und würde reproduzierbare Ergebnisse mit einer hohen Sensitivität und Spezifität liefern [42]. Neben einer detaillierten Anamnese und einer körperlicher Untersuchung werden unspezifische diagnostische Maßnahmen wie ein Elektrokardiogramm und eine Thoraxübersichtsaufnahme durchgeführt. Das EKG weist eine geringe Sensitivität (55%) und Spezifität (70%) auf [84]. Es ist daher alleine nicht als Untersuchung zur Frühdiagnostik für eine PAH geeignet. Auch schließt ein normales Röntgenbild eine PAH nicht aus [33,84]. Bonderman et al. konnte in einer prospektiven Studie zeigen, dass die Spezifität und Sensitivität des Herzultraschalls unter Zuhilfenahme von elektrokardiografischen Befunden oder der Bestimmung des NT-pro-BNP-Spiegels verbessert werden kann [203].

Heutzutage wird bei Patienten mit Verdacht auf PAH eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt, meist in Kombination mit einer arteriellen Blutgasanalyse. Diese Untersuchungen können Hinweise auf eine Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankung geben. Bei Patienten mit PAH lassen sich meist leichte kombinierte Ventilationsstörungen und eingeschränkte Diffusionskapazitäten finden.

Die Blutgasanalyse zeigt häufig eine leichte Hypoxämie und Hypokapnie an. Auch hier gibt es Einschränkungen für den Gebrauch der Untersuchungen als Screeningmethoden, denn auch Patienten mit schwerer PAH können normale Lungenfunktionswerte, normale Diffusionskapazitäten und normale Blutgase vorweisen [84].

Die transthorakale Echokardiographie in Ruhe dient heute als wichtigste nicht-invasive Screeningmethode und dient dazu, Patienten zu erkennen, die als weitere Sicherung der Diagnose der PAH eine Rechtsherzkatheteruntersuchung benötigen [39]. Dies wurde in einer französischen prospektiven Studie für Patienten mit systemischer Sklerose bestätigt [204]. Die transthorakale Echokardiographie kann einige wichtige Variablen liefern, die in enger Relation zur Hämodynamik des rechten Herzens und des Lungenkreislaufes stehen. Die transthorakale Echokardiographie erlaubt es, häufige Ursachen wie eine linksventrikuläre Ursache oder eine valvuläre Herzkrankheit zu entdecken. Bei vergrößerten rechten Herzhöhlen (größer als die linken Herzhöhlen) muss an eine PH gedacht werden. Zudem bietet die Untersuchung häufig Informationen über mögliche Ursachen und Folgen der PH (Linksherzerkrankung, Shuntvitien, rechtsventrikuläre Größe und Funktion). Indirekte Zeichen einer schweren PH sind paradoxe Septumbewegungen mit diastolischer Wölbung und als Folge einer Rechtsherzbelastung ein verminderter oder fehlender Kollaps der Vena cava inferior [78]. Aus der maximalen Refluxgeschwindigkeit einer Trikuspidalklappeninsuffizienz kann bei Kenntnis des Vorhofdrucks der systolische pulmonal-arterielle Druck mit dem kontinuierlichen Doppler relativ exakt abgeschätzt werden [73,74,75]. Diese Art der Messung des PA - Drucks wird am häufigsten eingesetzt [76]. Bei relevanter PH zeigt sich im Farbdoppler fast immer eine Trikuspidalinsuffizienz. Die Trikuspidalinsuffizienz lässt sich als vom Schallkopf weg gerichtete systolische Regurgitation innerhalb des rechten Vorhofs nachweisen. Mit Hilfe des trikuspidalen Insuffizienzjets kann der systolische ventrikuläre Druck (RVSP) ermittelt werden. Er entspricht dem systolischen pulmonal-arteriellem Druck (sPAP). Der RVSP ergibt sich aus der Summe des transtrikuspidalen Druckgradienten (ΔP) und dem rechtsatrialen Druck (RAP). Der systolische Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof kann aus der Maximalgeschwindigkeit des Regurgitationsjets über der insuffizienten Klappe mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung berechnet werden: $\Delta P = 4 \times v^2$ [77,82]. Zu dem errechneten Druckgradienten muss also noch, wie

oben erwähnt, der rechtsatriale Druck addiert werden. Der RAP entspricht dem zentralen Venendruck (ZVD) und beträgt im Normalfall 0-5 mmHg. Da der rechtsatriale Druck bei Rechtsherzbelastung deutlich erhöht sein kann, lässt sich die Abschätzung durch Darstellung der Weite und Atemvariabilität der Vena cava inferior verbessern [81].

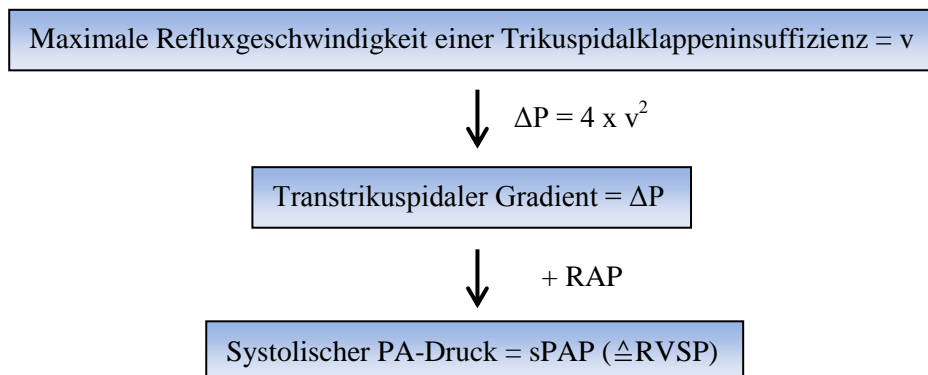


Abb. 6: Schema zur Ermittlung des systolisch pulmonal-arteriellen Druck (sPAP).

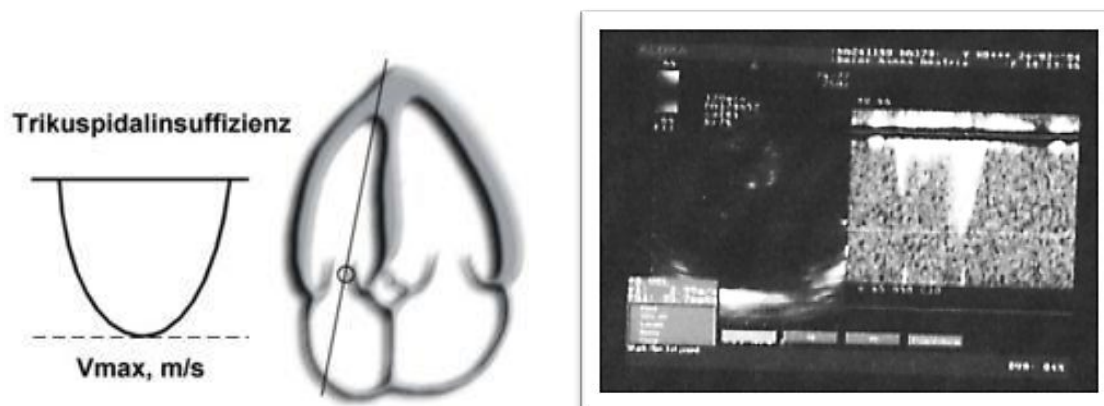


Abb. 7: Links: Dopplersonographische Abschätzung des trikuspidalen Refluxjets (tricuspid regurgitation velocity) TRV im Schema. Vmax = maximale Geschwindigkeit, m/s = Meter pro Sekunde [130] . **Rechts:** Echokardiographische Beispielaufnahme der TRV Anlotung aus dieser Studie mittels Echokardiographie mit Darstellung des TR-jets unter 120 Minuten Hypoxie. Ermittelt werden konnte in diesem Beispiel ein sPAP von: $\text{sPAP} = (4 \times 2,99^2) + 5 = 40,8 \text{ mmHg}$. Die getestete Person entwickelte innerhalb von 10 Jahre eine PAH.

In den neu überarbeiteten ESC/ERS Leitlinien der Kölner Konsensus Konferenz von 2011 wurden echokardiographische Kriterien festgelegt, die durch abschätzen des TR-jets eine Aussage über das Vorhandensein einer PAH liefern.

	PAH wahrscheinlich	PAH möglich	PAH unwahrscheinlich
sPAP (mmHg)	> 50	37-50	≤ 36
TRV (m/s)	> 3,4	2,9 – 3,4	≤ 2,8

Tab. 4: Echokardiographische Werte bei PAH [131].

Die meisten Studien zeigen eine gute Korrelation zwischen dem echokardiographisch ermittelten rechtsventrikulären systolischen Druck und dem invasiv gemessenen systolischen pulmonal-arteriellen Druck [79,80]. Basierend auf der Schätzung des sPAP hat die Dopplerechokardiographie eine Sensitivität von 0,79-1,0 für den Nachweis einer PH und eine Spezifität von 0,6-0,98 [6]. Ein wichtiger Punkt ist, dass die PH über den mittleren pulmonal-arteriellen Druck, gemessen mit Hilfe des Rechtsherzkatheters, definiert wird, während die Echokardiographie nur den systolischen Druck abschätzt. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde unter der Verwendung genauer Druckaufnehmer ein sehr enger Zusammenhang zwischen dem systolischen und dem mittleren PA-Druck festgestellt [46,201]. Ein Problem der Echokardiographie ist, dass es keine klare Definition für den normalen Bereich des sPAP im Zusammenhang mit dem Alter und dem BMI gibt [44]. Auch ist die Echokardiographie mit hohen falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen assoziiert [43]. Die Untersuchung zeigt eine große Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher. In einer Studie von Fisher et al. konnte gezeigt werden, dass die Übereinstimmung zwischen dopplerechokardiographisch und invasiv gemessenen pulmonal-arteriellen Drücken, definiert als gemeinsame Werte innerhalb eines Intervalls von 10 mmHg, nur 50% betrug [100]. Häufige Fehlerquellen lagen in dem zu hoch eingeschätzten rechtsatrialen Druck, sowie in der Verwendung von nicht-adäquaten Dopplersignalen [100]. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die transthorakale Echokardiographie im Moment das wichtigste nicht-invasive Verfahren zur Abklärung der Verdachtsdiagnose PH ist. Auch ist sie eine wichtige Untersuchung zur Verlaufsbeurteilung, zur Einschätzung von Therapieeffekten und zur Einschätzung der Prognose. Ein echokardiographisches Screening auf eine pulmonale Hypertonie wird bei erstgradigen Familienmitgliedern von Personen mit gesicherter IPAH, bei Patienten mit Sklerodermie oder Mischkollagenosen jährlich und bei portaler Hypertension vor Lebertransplantation empfohlen [99]. Die transthorakale Echokardiographie in Ruhe ist

aus den oben genannten Gründen nicht für das Screening der leichten, asymptomatischen PAH geeignet. Echokardiographische Hinweise auf eine PAH berechtigen daher auch nicht zu dem Beginn einer gezielten PAH Therapie [84]. Eine bessere Möglichkeit zum Screening von PAH Patienten wäre die transthorakale Echokardiographie unter Belastung [45, 20]. Doch auch hier fehlen klare Normwerte für die erhaltenen Messwerte.

Die Spiroergometrie weist bei manifester PAH proportional zum Schweregrad der Erkrankung eine reduzierte Sauerstoffaufnahme, eine erniedrigte Belastungsstufe und eine verminderte ventilatorische Effizienz unter Belastung auf [13]. Eine maximale Sauerstoffaufnahme $<10,4$ ml/kg/min deutete bei Patienten mit PAH auf eine negative Prognose hin [8]. Die Spiroergometrie ist heute sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei der Verlaufsbeobachtung hilfreich. Wichtige Werte sind daher ein erniedrigter endexpiratorischer CO_2 Partialdruck, ein erhöhtes ventilatorisches Atemäquivalent für CO_2 , sowie der fehlende Anstieg des Sauerstoffpulses unter Belastung. Bislang fehlen eindeutige Standardisierungen für die Diagnose einer PAH mit Hilfe der Spiroergometrie.

Auch biochemische Marker können Hinweise auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion geben und somit zur Verlaufsbeobachtung dienen. Besonders der BNP-Wert kann den Schweregrad der Insuffizienz widerspiegeln. Eine Verlaufsbeobachtung kann als Prognosefaktor herangezogen werden [36,37]. Als Screeningmethode liefern diese Marker keine zuverlässigen Aussagen, da sie nicht spezifisch genug für eine Rechtsherzinsuffizienz bzw. eine PAH sind.

Es wurden Mutationen im BMPR2 Gen bei Patienten mit FPAH gefunden. Heutzutage wird eine Untersuchung auf eine Mutation im BMPR2 Gen für Angehörige von IPAH Patienten empfohlen, weil man von etwa 6 % familiären Fällen unter IPAH Patienten ausgeht [46].

1.11.1. Bedeutung der Spiroergometrie in der Früherkennung der PAH

Die Spiroergometrie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Beurteilung von Schweregrad, Prognose und Verlauf der PAH [10,5]. Für die Leistungseinschränkung bei pulmonaler Hypertonie sind neben der Dysfunktion des rechten Ventrikels, insbesondere der eingeschränkte Sauerstofftransport und ein Ventilations-

/Perfusionsmissverhältnis verantwortlich. Diese Folgen der Erkrankung können mit Hilfe der Spiroergometrie sichtbar gemacht und bewertet werden:

Der eingeschränkte Sauerstofftransport wird durch mehrere Messwerte verdeutlicht [12]:

- reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO_2)
- reduzierte anaerobe Schwelle (AT)
- inadäquater Anstieg von Sauerstoffaufnahme im Verhältnis zur Belastungssteigerung
- reduzierte Belastungsstufe

Charakteristische Veränderungen für das Ventilations-/Perfusionsmissverhältnis sind:

- reduzierte Atemeffizienz unter Belastung, widergespiegelt durch ein erhöhtes Verhältnis von Atemminutenvolumen und CO_2 - Abgabe an der anaeroben Schwelle ($\text{VE}/\text{VCO}_2\text{AT}$)
- Erniedrigter endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck (PetCO_2) an der anaeroben Schwelle, der kontinuierlich während der Belastung absinkt, da weite Areale der Lunge nicht ausreichend perfundiert werden und dort somit kein CO_2 vom Blut angeliefert werden kann.

Die ersten pathologischen Veränderungen in der Lungenstrombahn treten erst bei körperlicher Belastung auf. Die Spiroergometrie eröffnet die Möglichkeit, den Gasaustausch unter körperlicher Belastung zu beobachten und somit eine pulmonale Hypertonie schon in milden oder latenten Stadien zu erkennen [13]. Diese Möglichkeit der Früherkennung ist besonders wichtig für Patienten mit erhöhtem Risiko an pulmonaler Hypertonie zu erkranken. Dazu gehören Patienten mit Bindegewebserkrankungen, sowie Verwandte von Patienten mit familiärer pulmonal-arterieller Hypertonie. Frühe Stadien einer pulmonalen Vaskulopathie können durch charakteristische Abweichungen in der Spiroergometrie unter Belastung erkannt werden [14,39].

1.11.1.1. Die Ratio $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$ als Parameter von früher pulmonal-vaskulärer Dysfunktion

Die pulmonale Hypertonie ist charakterisiert durch einen inadäquaten Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes im Vergleich zum Herzzeitvolumen. Der Anstieg des sPAP während Belastung wurde in Zusammenhang mit der maximalen Sauerstoffaufnahme als stellvertretender Parameter der Herzleistung evaluiert [102]. Ein Verhältnis des maximalen $sPAP/VO_2\%pred.$ $> 0,61$ wird in aktuellen Studien als frühes Zeichen für eine pulmonal-vaskuläre Dysfunktion diskutiert [85,124]. Wir stellten uns nun die Frage, ob Verwandte von PAH Patienten, welche ein größeres Risiko für die Entwicklung einer PAH haben, eine signifikant höhere Ratio gegenüber der normalen Kontrollgruppe zeigten. Weiter wurde getestet, ob die Gruppe der hypertensiv reagierenden Familienangehörigen einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Ratio zu normal reagierenden Angehörigen zeigt.

1.12. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Fragestellung, ob die Spiroergometrie unter Belastung in der Lage ist, frühe Stadien der FPAH zu identifizieren und damit im Screening von Verwandten von FPAH Patienten einsetzbar ist. Zur Klärung dieser Arbeitshypothese untersucht die vorgelegte Arbeit die nachfolgenden Detailfragen:

- a) Gibt es einen signifikanten Unterschied in den während der Spiroergometrie erhobenen Werten zwischen der Kontrollgruppe und den Werten von Verwandten der PAH Patienten?
- b) Zeigen sich in der Spiroergometrie relevante Unterschiede bei Angehörigen mit einer Mutation im BMPR2-Gen im Vergleich zu Familienangehörigen ohne Mutation?
- c) Zeigen Familienangehörige mit einer hypertensiven Reaktion ($sPAP \geq 43\text{mmHg}$) signifikant unterschiedliche Werte in der Spiroergometrie gegenüber den Angehörigen mit normalem sPAP ($<43\text{mmHg}$)?

- d) Follow-up nach 10 Jahren: Wie viele Familienangehörige von PAH-Patienten entwickelten im Zeitraum von 10 Jahren eine manifeste PAH? Zeigten diese Personen schon zum Zeitpunkt der Studie Auffälligkeiten in der Spiroergometrie?
- e) Ist die Spiroergometrie als Screeningverfahren allein einsetzbar?
- f) Welche Rolle könnte die Ratio: $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$ in der Früherkennung der PAH spielen?

2. Methodik

2.1. Studiendesign und Durchführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine kontrollierte, prospektive, multizentrische Studie. Sie wurde in der Thoraxklinik des Universitätsklinikums Heidelberg, in der Spezialambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen, an der Université Paris-Sud im Hôpital Antoine Bécère in Clamart, im Department of Physiology der Universität von Brüssel, im National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warschau und im Department of Cardiology der Universität in Bologna durchgeführt. Im Zeitraum von Mai 2003 bis März 2004 wurden erst- und zweitgradige Verwandte von Patienten mit manifester idiopathischer oder familiärer PAH (Indexpatienten), die keine sonstigen kardialen oder pulmonalen Erkrankungen hatten, untersucht. Bei allen Indexpatienten wurde die Diagnose von Spezialzentren für PAH entsprechend den gängigen Leitlinien gestellt [3,21,22]. Die Kontrollgruppe bestand aus nach Alter und Geschlecht gematchten Personen. Diese waren Freiwillige aus dem Klinikpersonal, Medizinstudenten und Physiotherapieschüler. Die klinische Beurteilung von Familienmitgliedern und Personen der Kontrollgruppe beinhaltete eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, 12-Elektoden-EKG, Lungenfunktionstest mit Blutgasanalyse und eine Echokardiographie in Ruhe. Bei einem normalen Befund in der Ruhe-Echokardiographie wurden die Angehörigen und Kontrollpersonen während Fahrradergometrie in halb liegender Position in Normoxie und zu einem weiteren Zeitpunkt während 120 Minuten normobarer Hypoxie ($FiO_2=12\%$, ≈ 4500 m)

untersucht. Es fand eine regelmäßige Kalibrierung der Systeme statt. Bei Verwandten oder Personen der Kontrollgruppe, die hypertensive Reaktion im sPAP zeigten, wurden mögliche Zweitursachen mithilfe von Linksherzechokardiographie, Lungenfunktionstest und Blutgasmessungen ausgeschlossen. Von allen Familienangehörigen wurden Blutproben für die genetische Analyse gesammelt und im Institute of Human Genetics der Universitätsklinik Heidelberg untersucht.

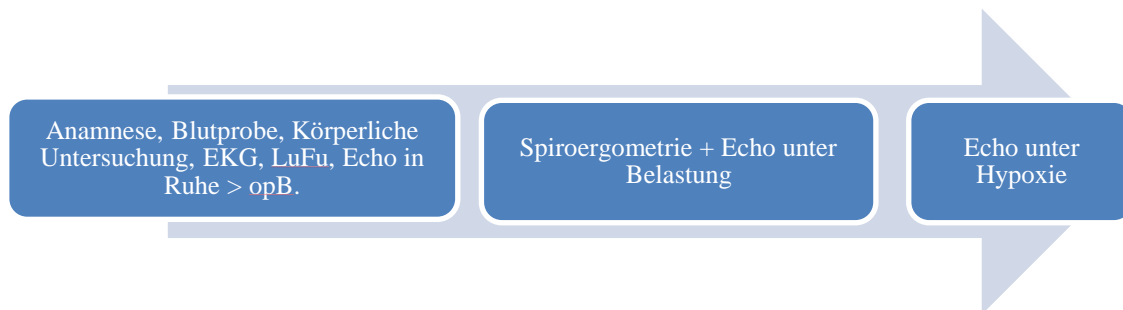


Abb. 8: Verlauf der Studiendurchführung als Schema.

Ich wertete die Daten von Heidelberg, Gießen und Warschau aus da von diesen drei Zentren alle notwendigen Unterlagen für die vorliegende Studie vorhanden waren. Die Daten der Studienteilnehmer wurden in der Microsoft AccessTM Datenbank eingetragen. Dieses Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der teilnehmenden Universitäten akzeptiert. Außerdem erteilten die Probanden oder deren Eltern eine schriftliche Genehmigung. Uns interessierte, ob Familienmitglieder, die vor 10 Jahren im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, im Laufe der Zeit eine PAH entwickelten. Ich führte dazu ein Telefongespräch mit jedem Familienangehörigen aus Gießen durch und befragten die Person nach ihrem körperlichen Befinden und ob sich bei ihnen innerhalb dieser 10 Jahre eine pulmonale Hypertonie entwickelt hat.

2.1.1. Einschlusskriterien

Um an der Studie teilzunehmen, mussten die Angehörigen von IPAH-Patienten mit ihnen blutsverwandt sein. Hierbei wurden erst- und zweitgradige Verwandtschaften akzeptiert. Des Weiteren galt für alle Probanden ein Mindestalter von 12 Jahren und nach erfolgter Aufklärung musste zudem eine Einwilligung unterschrieben werden.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Alle Familienmitglieder und Kontrollpersonen mit akuten oder chronischen pulmonalen und kardialen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Personen mit abnormen Parametern für die linksventrikuläre Größe, Septumdicke (> 12 mm) und linksventrikulären Ejektionsfraktion wurden ebenfalls ausgeschlossen. Probanden mit einem Verdacht der diastolischen Dysfunktion mussten ausgeschlossen werden. Personen mit Erkrankungen, die das Durchführen von Belastungsuntersuchungen verbieten oder unmöglich machen, konnten nicht an der Studie teilnehmen.

2.2. Lungenfunktion

Bei jeder Testperson wurde vor der Spiroergometrie eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt. Hierfür kam das Gerät „MasterScreen® Body“ der Firma Jaeger® zur Anwendung. Es wurde durch geschultes Personal gewartet, bedient und täglich gegen den aktuellen Atmosphärendruck geeicht. Es wurden folgende pulmonale Funktionsgrößen erhoben:

- VC: Vitalkapazität in Liter
- FEV1: Einsekundenkapazität, forciertes expiratorisches Volumen in Liter
- FEV1/VC: Tiffenau-Wert, forciertes expiratorisches Volumen in Bezug zur Vitalkapazität in Prozent

2.3. Die Spiroergometrie

Die Versuche wurden mit dem Spiroergometer Vmax 229 der Firma Sensor-Medics in der Universitätsklinik Heidelberg, im National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases in Warschau sowie in der Universitätsklinik Gießen durch geschultes Personal durchgeführt. Angeschlossen an das Vmax 229 war der Fahrradergometer ergo-metrics 900 der Firma ergo-line zur Einstellung der Wattzahl. Dieses Ergometer erzeugt nach dem Prinzip der Wirbelstrombremse die erwünschte Bremsleistung. Der Patient atmete

über ein Mundstück der Vmax Serie, Care Fusion, der Firma SensorMedics mit gleichzeitig aufgesetzter Nasenklemme. Dabei wurde der Volumenfluss einschließlich der O₂-und CO₂- Konzentration in der Ausatemluft gemessen. Alle weiteren spiroergometrischen Parameter wurden vom Computer berechnet. Vor jedem Versuch wurde eine teilautomatische Eichung des Spiroergometers vorgenommen. Sensoren an der Halterung des Mundstücks ermitteln kontinuierlich die expiratorische O₂ und CO₂-Konzentrationen. Dabei wurde auf dessen Dichtheit geachtet, damit keine Frischluft eindringen konnte, um die Messergebnisse nicht zu verfälschen. Die fortlaufende Atemgasanalyse und EKG- Überwachung wurden in einem Computerprogramm aufgezeichnet und zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet.

2.3.1. Untersuchungsablauf

In der vorliegenden Studie wurde ein Fahrradergometer verwendet. Es wurde mit 25 Watt begonnen und alle 2 min die Belastung um 25 Watt gesteigert [52]. In der vorliegenden Studie wurde deshalb ein Stufenprotokoll mit einem „25-25-2-Schema“ ausgewählt. Die Trittfrequenz betrug ca. 50-60/min, wobei das Fahrradergometer eine Abweichung von dieser Frequenz mit einer Erhöhung bzw. Erniedrigung des Widerstands ausgleicht, also drehzahlunabhängig funktioniert.

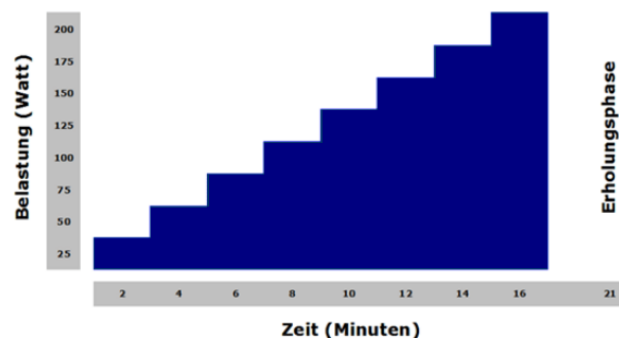


Abb. 9: Stufenschema der Stressechokardiographie im zeitlichen Verlauf [130].

Zunächst wurden Größe und Gewicht gemessen sowie Blutdruck und Pulsfrequenz im Sitzen bestimmt. Das Ergometer war jeweils auf die individuellen Maße des Probanden eingestellt. Nach ausführlicher Einweisung in den Versuchsablauf und Positionierung des Probanden in 45° auf dem Fahrradergometer bekam der Proband ein Mundstück und eine Nasenklemme. Der Oberkörper war für die Anlage der EKG-Elektroden frei.

Während des gesamten Versuches blieben die Probanden an ein 12-Kanal-EKG Gerät zur kontinuierlichen Registrierung angeschlossen. Der Blutdruck wurde nicht-invasiv am Oberarm gemessen. Ein Pulsoxymeter wurde bei allen Patienten an den Zeige- oder Mittelfinger angebracht. Nach einer Kontrolle des EKG, der Sauerstoffsättigung sowie des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde die Untersuchung wie oben beschrieben gestartet. Am Ende jeder Stufe erfolgte die Messung der jeweiligen Parameter bzw. die Aufzeichnung der Herzfrequenz und des Blutdruckes. Der Belastungstest wurde bei Beschwerden oder auf Grund eines spezifischen Abbruchkriteriums beendet. Drei Minuten nach Belastungsabbruch wurden die Werte der Nachbelastung erhoben und der Blutdruck ein weiteres Mal bestimmt. Die erreichte Wattzahl und die Belastungsdauer wurden notiert. Traten keinerlei Beschwerden auf, wurden die Patienten bis zum Ende des Belastungsprotokolls ausbelastet. Die spiroergometrische Untersuchung wurde vor dem Ende der Ausbelastung abgebrochen, wenn folgende krankhafte Veränderungen auftraten:

a) subjektive Symptome

- Schwindel
- progrediente Dyspnoe
- Mundtrockenheit
- Muskuläre Erschöpfung
- Übelkeit
- Kopfschmerz
- dringender Wunsch des Patienten zum Abbruch
- mittlere oder ausgeprägte Angina pectoris

b) objektive Befunde

- Blutdruckabfall > 10 mmHg unterhalb des Ruheblutdruckes trotz Belastungsanstieg
- anhaltende ventrikuläre Tachykardie oder Herzrhythmusstörungen
- Kammerflimmern, Vorhofflimmern
- horizontale ST-Streckenhebung $> 0,1$ mV
- höhergradige Arrhythmien
- exzessiver Blutdruckanstieg
- Abfall der Sauerstoffsättigung

Nach der Belastung schloss sich eine Erholungsphase an, in der die Messparameter noch weiter aufgezeichnet wurden.



Abb. 10: Echokardiographie und Spiroergometrie (links), Echokardiographie unter Hypoxie (rechts) im Universitätsklinikum Gießen

2.3.2. Messwerte der Spiroergometrie

Bei der Spiroergometrie wurde der Gasaustausch während der Untersuchung bei jedem Atemzug (breath-by-breath) analysiert. Diese wurden automatisch im Computer verarbeitet und gespeichert. Es konnten direkt und kontinuierlich inspiratorische und expiratorische O_2 und CO_2 -Konzentrationen, der Volumenfluss am Mundstück und die Wattzahl über die gesamte Zeit erfasst werden. Alle 30 Sekunden wurde ein Durchschnittswert gebildet. In diesen flossen die Größe, das Gewicht und der Luftdruck mit ein.

Das Atemminutenvolumen ist das Gasvolumen, welches pro Minute ein- und ausgeatmet wird. Es wurde aus dem Atemzugvolumen und der Atemfrequenz berechnet. Die VE wurde automatisch vom Computer ermittelt und in l/min angegeben.

Die VO_2 , angegeben in ml/min, ist diejenige Menge an Sauerstoff, die pro Zeiteinheit von der Lunge aufgenommen und von der Zirkulation abtransportiert wird. In der vorliegenden Studie wurde der Begriff der $peakVO_2$ in ml/min/kg eingesetzt.

Es gibt mehrere Möglichkeiten um einen Normwert hierfür zu errechnen. In der vorliegenden Studie wurde der Sollwert für $peakVO_2$ mit Hilfe von vier möglichen Normwertberechnungen (Wasserman, Cooper, Jones, Cooper & Storer) durchgeführt, um ein möglichst genaues Ergebnis zu erzielen. Für die statistische Auswertung wurde der Durchschnittswert genommen.

1) Nach Wasserman (Wasserman – weight) [60]

Berücksichtigung von Körpergröße (KG,cm), Gewicht (W_{aktuell} ,kg), Alter (A,Jahren),
peakVO₂ in ml/min

Männer:

$$\text{Cycle Faktor (CF)} = 50,72 - 0,372 \times A$$

1) Idealgewicht ermitteln: $W_{\text{ideal}} = 0,79 \times \text{KG} - 60,7$

2a) Gewicht = Idealgewicht: Soll peakVO₂ = $W_{\text{aktuell}} \times (\text{CF})$

2b) Gewicht < Idealgewicht: Soll peakVO₂ = $[(W_{\text{ideal}} + W_{\text{aktuell}})/2] \times (\text{CF})$

2c) Gewicht > Idealgewicht: Soll peakVO₂ = $[(W_{\text{ideal}} \times (\text{CF})) + 6 \times (W_{\text{aktuell}} - W_{\text{ideal}})]$

Frauen:

$$\text{Cycle Faktor} = 22,78 - 0,17 \times A$$

1) Idealgewicht ermitteln: $W_{\text{ideal}} = 0,65 \times \text{KG} - 42,8$

2a) Gewicht = Idealgewicht: Soll peakVO₂ = $(W_{\text{aktuell}} + 43) \times (\text{CF})$

2b) Gewicht < Idealgewicht: Soll peakVO₂ = $[(W_{\text{ideal}} + W_{\text{aktuell}} + 86)/2] \times (\text{CF})$

2c) Gewicht > Idealgewicht: Soll peakVO₂ = $[(W_{\text{ideal}} + 43) \times (\text{CF})] + 6 \times (W_{\text{aktuell}} - W_{\text{ideal}})$

2) Nach Jones [57]

$$\text{VO}_{2\text{max}} (\text{Männer}) = 60 - (0,55 \times \text{Alter}) \text{ [ml/kg/min]}$$

$$\text{VO}_{2\text{max}} (\text{Frauen}) = 48 - (0,37 \times \text{Alter}) \text{ [ml/kg/min]}$$

3) Nach Cooper [57]

$$\text{VO}_{2\text{max}} (\text{Männer}) = 50,02 - (0,394 \times \text{Alter}) \text{ [ml/kg/min]}$$

$$\text{VO}_{2\text{max}} (\text{Frauen}) = 42,83 - (0,371 \times \text{Alter}) \text{ [ml/kg/min]}$$

4) Nach Cooper und Storer 2001 [11]

Körperlänge (KL, cm), Körpergewicht (KG, kg), Alter (A, Jahre)

$$\text{peakVO}_2 \text{ (Männer)} = 5,8 + (0,716 \times \text{KL} - 51,8) \times (44,22 - 0,394 \times \text{A}) / \text{KG} \\ [\text{ml/kg/min}]$$

$$\text{peakVO}_2 \text{ (Frauen)} = 5,8 + (0,626 \times \text{KL} - 45,5) \times (37,03 - 0,371 \times \text{A}) / \text{KG} \\ [\text{ml/kg/min}]$$

Die Gaskonzentrationen in den Alveolen der Lunge kann man auf nichtinvasivem Weg nur indirekt ermitteln. Es wurden in der Untersuchung deshalb die Gaskonzentrationen verwendet, die am Ende der Expiration gemessen werden konnten: FetCO₂ und FetO₂. Sie entsprechen am ehesten der alveolären Gaskonzentration [92]. Am Ende der Expiration stammt die ausgeatmete Luft allein aus den Alveolen. Sie entsprechen näherungsweise den alveolären Werten PAO₂ und PACO₂ [57]. Für die Umrechnung von FetCO₂ in PetCO₂ fand die in der Einleitung beschriebene Formel in der vorliegenden Arbeit Anwendung [92]. Die anaerobe Schwelle kann auf unterschiedliche Weise bestimmt werden. Die üblichste Methode zur Bestimmung der AT ist die V-Slope Methode [68]. Diese wurde in der vorliegenden Arbeit angewendet. Bei allen Personen konnte die AT mit dieser Methode bestimmt werden. Für die Studie wurde ein EKG-Datenmanagement- System, cardos 12-RS, der Firma Schwarzer verwendet. Während der Untersuchung wurde das 12-Kanal-EKG online mit einem Vorschub von 50 mm/s aufgezeichnet und die Herzfrequenz konnte automatisch vom Gerät ermittelt werden. Während der Belastung wurde auf pathologische Veränderungen im EKG geachtet, um mögliche Abbruchkriterien frühzeitig zu erkennen. Der Blutdruck wurde manuell mit Hilfe des Blutdruckmessgeräts bosso Germany K II gemessen, um Artefakten vorzubeugen.

2.4. Echokardiographie in der Studie

Die Echokardiographie wurde von erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Zur Anwendung kamen zweidimensionale, farbkodierte CW-Doppler, wobei 2,5 MHz

Schallsonden und konventionelle Ausrüstung (HP Sonos 2000, Acuson Sequoia C512, HP Sonos 4500, GE Vivid7, Aloka SSD-5500, Aloka SSD-2200) zur Verfügung standen. Der sPAP wurde, wie weiter oben in der Arbeit beschrieben, über den TR-jet in Anlehnung an die abgewandelte Bernoulli Formel abgeschätzt. In der vorliegenden Studie wurde der RAP mithilfe der Charakteristika der Vena cava inferior abgeschätzt [23]. Bei normal weiter (< 20 mm) Vena cava inferior und inspiratorischem Kollaps fügten wir 5 mmHg dazu. Dies war bei allen Probanden der Fall. Bei allen untersuchten Personen wurde die Größe des linken und rechten Ventrikels, sowie die Ejektionsfraktion bestimmt. Außerdem wurde die Wanddicke des linken Ventrikels gemessen. Alle Personen, die abnormale Werte für die Größe des linken Ventrikels, für die Septumdicke (12 mm) oder die Ejektionsfraktion aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Die diastolische linksventrikuläre Funktion wurde mithilfe des PW-Dopplers ermittelt. Alle Personen mit suspekten diastolischen linksventrikulären Funktionen wurden ausgeschlossen. Zu Beginn wurde die Echokardiographie in Ruhe durchgeführt. Bei einem normalen Befund in der Ruhe-Echokardiographie wurden die Angehörigen mittels Echokardiographie während Spiroergometrie untersucht. Zu einem weiteren Zeitpunkt wurde eine Echokardiographie unter zweistündiger Hypoxie (12% O₂ und 88% N₂) durchgeführt.

2.4.1. Stress-Doppler- Echokardiographie

Alle Testpersonen nahmen bei einer standardisierten Fahrradergometrie in halbliegender Position (ER 900 EL, Ergoline, Blitz, Germany) teil. Die Belastung wurde alle 2 Minuten um 25 Watt gesteigert, bis die maximale Kapazität ausgeschöpft war oder der Proband die Belastung aufgrund anderer Faktoren abbrach. Bei jeder Wattstufe wurde die TRV bestimmt. Als hämodynamischer Parameter wurde somit bei allen Patienten der sPAP ermittelt. Ein trikuspidaler Blutrückfluss von rechter Herzkammer zu rechtem Vorhof während der Kammersystole, Voraussetzung für die Messung des sPAP, konnte bei jedem Patienten nachgewiesen werden. Die gesamte Echokardiographie wurde kontinuierlich aufgezeichnet und in einer späteren Sitzung offline analysiert, wobei die Messungen der Werte wiederholt wurden.

2.4.2. Echokardiographie während Hypoxie

Wurden in der Spiroergometrie signifikante kardiale Risiken ausgeschlossen, erfolgte eine Echokardiographie unter Hypoxie. Die Untersuchung während Hypoxie wurde in Heidelberg und Gießen durchgeführt. In Heidelberg wurde die Untersuchung in einer Hypoxiekammer durchgeführt. In Gießen kam eine Gesichtsmaske mit einem 2-Ventil-System zur Anwendung. Die Untersuchung begann mit einer Echokardiographie in Ruhe. Es wurde nach einer Basismessung in Ruhe zu festgelegten Zeitpunkten (10-; 30-; 60-; 90-; 120 Minuten) eine Messung des TR-jets durchgeführt. Dabei wurden stetig die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung mithilfe eines Pulsoxymeters (M3046A/M4 der Firma Philips) aufgezeichnet. Als Sättigungsziel galt eine Sauerstoffsättigung von 75-80%. Fiel die Sättigung unter das genannte Ziel, wurde die Maske etwas gelockert. Eine hypertensive pulmonale Reaktion wurde diagnostiziert, wenn der sPAP nach 120 Minuten Hypoxie auf ≥ 43 mmHg angestiegen war [83].

2.5. Diagnosealgorithmus des Screening auf belastungsinduzierte PAH

Stieg in der Echokardiographie unter Belastung und in der Echokardiographie unter Hypoxie der maximale sPAP auf ≥ 43 mmHg, galt dies als hypertensive Reaktion. Diese Familienangehörigen wurden als hypertensiv eingestuft. Bei pathologischem Anstieg des sPAP in nur einer der beiden Untersuchungen wurde zur definitiven Diagnose ein weiteres Attribut hinzugezogen, um falsch positive Resultate möglichst zu vermeiden. Dafür wurde der maximale sPAP in der Echokardiographie unter Belastung nicht absolut, sondern unter Berücksichtigung des Herzzeitvolumens beurteilt. Als verwendbarer Ersatzparameter für das HZV kann die Sauerstoffaufnahme unter maximaler Belastung genutzt werden [132, 102,125,85]. Es wurde der Quotient von maximalem sPAP zu maximaler Sauerstoffaufnahme (sPAP max/ $VO_2\%$ pred.) gebildet. Bei Werten $> 0,6$ wurde die Familienangehörigen als hypertensiv eingestuft [85,124,125].

2.6. Genetische Analyse

Es wurde EDTA-Blut zur genetischen Analyse gesammelt. Die Analyse der BMPR2 Mutation wurde bei allen Verwandten von PAH-Patienten durchgeführt. Die DNA wurde aus peripheren Lymphozyten gewonnen. Die komplette kodierende Sequenz und die Exon/Intron-Grenzen des BMPR2-Gens von jeder Person wurden amplifiziert und analysiert. Dabei wurde der DHPLC (denaturing high-performance liquid chromatography) und der ABI 3700 Big Dye Terminator Cycle Sequencing Reader genutzt [24,25]. Die genetische Analyse wurde am “Institute of Human Genetics“ an der Universität in Heidelberg durchgeführt.

2.7. Qualitätskontrolle

Die Durchführung der Echokardiographie und die genetische Analyse waren strengen Qualitätskontrollen unterlegen. Es wurde großer Wert darauf gelegt, TRV Profile mit hoher Qualität zu erhalten. Alle teilnehmenden Zentren benutzten die gleichen halbliegenden Fahrradergometer und die gleichen Protokolle für die Belastungs- und Hypoxie Untersuchung. Am Beginn der Studie wurden alle erfahrenen Untersucher der Echokardiographie in den angewandten Techniken ausgebildet. Die Aufzeichnungen während der Untersuchungen wurden im DICOM Format und auf Videobändern gespeichert und in den Zentren ein weiteres Mal in randomisierten und verblindeten Sitzungen analysiert. Die Messwerte beider Auswertungen der Videobänder wurden für die Auswertung genutzt. Die Ermittler der TRV wurden nicht über die genetischen Daten der Testpersonen in Kenntnis gesetzt. Die genetische Analyse wurde in einem unabhängigen Institut (Human Genetics in Heidelberg) durchgeführt. Die Untersucher blieben im Unklaren über die klinischen Daten der Probanden.

2.8. Statistische Analyse

Alle dargestellten Messwerte des TRV sind Durchschnitte von drei Messungen. Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte mit Microsoft-Excel 2007. Die statistische

Auswertung wurde mit IBM SPSS 19 durchgeführt. Die Graphiken wurden mit Microsoft-Excel 2007/10 erstellt. Alle erhobenen Daten sind als Mittelwerte +/- Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Es ergab sich bei fast allen Parametern eine Normalverteilung. Drei Parameter (VCO_2AT , $AZV(AT)$, $VE(AT)$) zeigten im Vergleich der Familienmitglieder in Bezug auf hypertensive bzw. normale Reaktionen eine Linksgipfligkeit. Hier kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mittels Varianzanalyse (oneway ANOVA) und Post Hoc Tukey honestly significant difference Test. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Beziehung zwischen mehreren Variablen wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurden p-Werte errechnet, wobei p-Werte $< 0,05$ als signifikant gewertet wurden.

3. Ergebnisse

24 potentielle Testpersonen mussten von der Studie ausgeschlossen werden. Bei vier Personen zeigte sich in der Lungenfunktion eine mäßige COPD. Vier Personen gaben in der Anamnese an, an Asthma zu leiden. Eine ungenügend medikamentös eingestellte arterielle Hypertonie führte bei 3 Personen zum Ausschluss aus der Studie. Zwei Patienten berichteten in der Anamnese von bekannten Herzrhythmusstörungen, die in der Vergangenheit zu Synkopen geführt hätten. Des Weiteren wurde ein Proband aufgrund eines vor kurzem durchgeführten Mitralklappenersatzes ausgeschlossen. Bei 7 Personen zeigten sich in der Echokardiographie relevante Klappeninsuffizienzen, beziehungsweise Septumbewegungsstörungen. Zwei Personen gaben Dyspnoe und Angina pectoris Symptomaten unter geringer körperlicher Belastung an. Eine exogen allergische Alveolitis führte bei einer Person zum Ausschluss.

Insgesamt nahmen letztendlich 174 Familienangehörige von 72 Patienten mit IPAH, weiter bezeichnet als Indexpatienten, sowie 75 Kontrollpersonen teil. Von den 174 Familienangehörigen waren 122 erstgradig und 52 Personen zweitgradig verwandt mit den Indexpatienten.

	Gießen	Heidelberg	Warschau	Total
Verwandte	71	41	62	174
Kontrollgruppe	23	26	26	75
Indexpatienten	32	22	18	72

Tab. 5: Studienpopulation von jedem Zentrum.

Die Studiengruppe, die im Endeffekt die Stressechokardiografie durchführte, betrug 249 Personen, 75 Kontrollpersonen und 174 Familienangehörige. Die Studiengruppe, die die Echokardiografie unter Hypoxie durchführte beinhaltete 131 Personen, 45 Kontrollpersonen und 86 Familienmitglieder.

Eingeschlossene Studienpopulation für Stressechokardiographie		Eingeschlossene Studienpopulation für Hypoxie	
Kontrolle n = 75	Familienangehörige n = 174	Kontrolle n = 45	Familienangehörige n = 86
Total: n = 249		Total: n = 131	

Tab. 6: Studienpopulation, die eine Echokardiographie unter körperlicher Belastung bzw. unter Hypoxie durchführte.

3.1. Vergleich der verschiedenen Zentren

3.1.1. Anthropometrische Daten

In der untenstehenden Tabelle sind die anthropometrischen Daten nach Zentren sortiert dargestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Zentren in Hinsicht auf das Gewicht/BMI, das Alter und das Geschlecht, wobei insgesamt mehr Frauen als Männer an der Studie teilgenommen haben. Die Blutdrücke und die Herzfrequenz zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede. Nur die Größe der Probanden zeigte zwischen den Zentren keine signifikanten Unterschiede.

	Gießen	Heidelberg	Warschau	p
Größe	172,59 ± 9,47	169,43 ± 9,26	170,72 ± 9,02	ns
Gewicht	73,35 ± 15,06	64,88 ± 11,69	69,55 ± 14,81	**
Alter	38,29 ± 16,21	31,88 ± 14,92	32,14 ± 13,02	**
Geschlecht (m/w)	47/47	19/48	36/52	*
RRsys	134,2 ± 21,90	124,33 ± 20,10	121,31 ± 14,45	***
RRdia	80,96 ± 14,41	77,1 ± 10,33	84,38 ± 8,96	**
HF	72,54 ± 12,51	71,39 ± 10,31	86,86 ± 12,22	***
BMI	24,40 ± 4,14	22,51 ± 3,30	23,74 ± 3,99	*

Tab. 7: Anthropometrische Daten der verschiedenen Zentren. MW ± SD. *, p < 0,05, **, p < 0,01, ***, p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Zentren.

3.1.2. Spiroergometrische Daten: Vergleich der Zentren

Da die vorliegende Studie in 3 verschiedenen Zentren durchgeführt wurde, ist von Interesse, ob sich die Ergebnisse der 3 Zentren signifikant unterscheiden.

Die maximal erreichte Wattzahl war in den Zentren homogen. Auch wiesen die maximal erreichte Kohlendioxidabgabe und die maximalen endexpiratorischen Partialdrücke für Kohlendioxid keine signifikanten Unterschiede in den Zentren auf. Das maximale AZV zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Gießen und Heidelberg (p = 0,000) und zwischen Heidelberg und Warschau (p = 0,001). Auch das maximale Atemminutenvolumen unterschied sich deutlich zwischen Gießen und Heidelberg (p = 0,014) und zwischen Heidelberg und Warschau (p = 0,046). Das maximale Atemäquivalent für Sauerstoff wies deutliche Unterschiede zwischen Gießen und Heidelberg (p= 0,000) und zwischen Warschau und Heidelberg (p= 0,016) auf. In Gießen und Heidelberg (p=0,000) und in Gießen und Warschau (p=0,000) zeigte sich eine deutliche Differenz in Bezug auf das Atemäquivalent für CO₂. Ein deutlicher Unterschied ließ sich in Bezug auf das peakVO₂ nur zwischen Gießen und Heidelberg feststellen. (p = 0,025). Der peakVO₂ in Prozent des berechneten Sollwertes zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Zentren.

	Gießen	Heidelberg	Warschau	p
Watt max	148,14 ± 45,24	144,03 ± 41,31	138,35 ± 40,11	ns
VCO₂ max	1,94 ± 0,62	1,97 ± 0,61	2,10 ± 0,73	ns
AZV max	2,05 ± 0,55	1,65 ± 0,52	1,97 ± 0,59	*
VE max	60,21 ± 17,02	52,48 ± 13,54	59,12 ± 19,44	*
PetCO₂ max	42,16 ± 5,10	41,23 ± 7,43	41,02 ± 4,71	ns
VE/VO₂ max	32,79 ± 7,01	28,29 ± 5,98	30,95 ± 4,36	*
VE/VCO₂ max	32,14 ± 6,29	27,69 ± 5,90	28,62 ± 3,47	*
peakVO₂	26,42 ± 8,39	29,96 ± 8,10	28,27 ± 8,68	*
peakVO₂%pre.	81,05 ± 18,90	87,38 ± 17,10	81,48 ± 19,58	ns

Tab. 8: Spiroergometrische Daten unter maximaler Belastung der 3 Zentren Gießen, Heidelberg, Warschau. * = signifikanter Unterschied zwischen den Zentren.

An der anaeroben Schwelle zeigten alle gemessenen Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Zentren. VO₂AT, VCO₂AT, VE(AT) und VE/VCO₂AT unterschieden sich signifikant zwischen Gießen und Heidelberg (p=0,000; p= 0,000; p=0,001; p= 0,000), zwischen Gießen und Warschau (p= 0,021; p= 0,041; p=0,000; p= 0,008) und zwischen Heidelberg und Warschau (p=0,000; p= 0,000; p= 0,000; p=0,000). Die Atemzugtiefe an der anaeroben Schwelle zeigte Unterschiede zwischen Gießen und Warschau (p= 0,000) und zwischen Heidelberg und Warschau (p=0,007). Des Weiteren konnten signifikante Abweichungen zwischen dem PetCO₂ AT in Gießen und Warschau (p=0,001) und zwischen Heidelberg und Warschau (p= 0,008) gezeigt werden. VO₂%AT zeigt signifikante Unterschiede zwischen Gießen und Heidelberg (p < 0,001), sowie zwischen Gießen und Warschau (p < 0,001) und Heidelberg und Warschau (p < 0,001). Das Atemäquivalent für O₂ zeigt zwischen den Zentren Gießen und Heidelberg Verschiedenheiten, die als signifikant zu werten sind (p=0,005). Es sind somit alle genannten Parameter an der anaeroben Schwelle zwischen den Zentren signifikant unterschiedlich.

	Gießen	Heidelberg	Warschau	p
VCO₂AT	1,01 ± 0,43	1,48 ± 0,42	0,87 ± 0,35	*
AZV(AT)	1,54 ± 0,46	1,44 ± 0,43	1,22 ± 0,36	*
VE(AT)	32,22 ± 11,48	38,20 ± 7,79	26,00 ± 9,12	*
PetCO₂AT	42,79 ± 4,45	42,57 ± 6,20	40,07 ± 4,04	*
VE/VO₂AT	27,25 ± 5,04	25,00 ± 4,42	25,90 ± 3,14	*
VE/VCO₂AT	33,18 ± 6,28	26,60 ± 4,24	30,87 ± 3,78	*
VO₂AT	16,89 ± 6,26	21,91 ± 10,03	14,01 ± 5,45	*
VO₂%AT	52,68 ± 17,20	71,73 ± 16,89	42,66 ± 9,61	*

Tab. 9: Spiroergometrische Daten an der anaeroben Schwelle (AT) der 3 Zentren Gießen, Heidelberg, Warschau. * = signifikanter Unterschied zwischen den Zentren.

Der maximale systolische sowie der maximale diastolische Blutdruck zeigten bezeichnende Unterschiede zwischen Gießen und Heidelberg ($p = 0,000$; $p = 0,007$) und zwischen Heidelberg und Warschau ($p = 0,079$; $p = 0,000$). Die maximale Herzfrequenz zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Zentren Gießen und Warschau ($p = 0,032$) und zwischen Heidelberg und Warschau ($p = 0,040$). Wie schon der maximale Blutdruck zeigt auch der systolische und der diastolische Blutdruck an der anaeroben Schwelle signifikante Differenzen zwischen Heidelberg und Warschau ($p = 0,000$; $p = 0,004$). Das gleiche konnte in Bezug auf die Herzfrequenz beobachtet werden. Der Unterschied zwischen Gießen und Warschau ($p = 0,014$) und zwischen Heidelberg und Warschau ($p = 0,001$) ist signifikant.

	Gießen	Heidelberg	Warschau	p
RRsys max	208,17 ± 29,96	183,28 ± 25,06	173,58 ± 25,92	*
RRdia max	90,40 ± 19,86	82,06 ± 15,30	94,55 ± 13,32	*
HF max	154,20 ± 23,59	153,19 ± 20,56	162,34 ± 19,65	*
RRsysAT	176,50 ± 19,09	170,55 ± 25,25	139,45 ± 20,56	*
RRdiaAT	82,67 ± 18,61	80,77 ± 15,45	88,41 ± 12,07	*
HF(AT)	130,35 ± 29,04	134,93 ± 21,16	119,93 ± 19,66	*

Tab. 10: Blutdruck und Herzfrequenz unter maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle (AT) der 3 Zentren Gießen, Heidelberg, Warschau. * = signifikanter Unterschied zwischen den Zentren.

Die Werte für sPAP zeigen sowohl unter Hypoxie als auch unter Belastung signifikante Unterschiede zwischen den Zentren. Der gemessene sPAP in Ruhe zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Zentren (19-20 mmHg). Es zeigen sich also signifikante Unterschiede zwischen den Zentren in Hinblick auf den gemessenen sPAP unter Hypoxie und unter maximaler Belastung.

	Gießen	Heidelberg	Warschau	p
sPAP max	42,22 ± 11,21	38,69 ± 7,38	34,90 ± 8,69	*
sPAP Hypoxie	38,69 ± 9,45	31,16 ± 7,26	Nicht durchgeführt	*
sPAP Ruhe	20,77 ± 4,64	18,58 ± 4,39	20,98 ± 3,77	ns

Tab. 11: sPAP in Ruhe, unter maximaler Belastung und unter Hypoxie der 3 Zentren Gießen, Heidelberg, Warschau. * = signifikanter Unterschied zwischen den Zentren. In Warschau wurde keine Messung unter Hypoxie durchgeführt.

3.2. Vergleich zwischen Familienangehörigen und der Kontrollgruppe

3.2.1. Anthropometrische Daten

Die unten stehende Tabelle zeigt die anthropometrischen Daten der Familienangehörigen von PAH Patienten und der Kontrollgruppe. Es zeigt sich außer bei der Größe und beim BMI kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dennoch war die Kontrollgruppe etwas jünger als die Gruppe der Familienangehörigen.

	Familienangehörige	Kontrollgruppe	p
Größe	170,13 ± 9,15	173,28 ± 9,36	0,014
Gewicht	70,33 ± 15,35	68,33 ± 12,22	0,32
Alter	35,48 ± 16,56	31,87 ± 10,42	0,08
Geschlecht (m/w)	68/106	34/41	
RRsys	128,22 ± 21,45	124,13 ± 15,06	0,13
RRdia	81,57 ± 13,23	80,09 ± 8,19	0,37
HF	78,26 ± 13,15	75,04 ± 14,98	0,09
BMI	24,105 ± 4,32	22,638 ± 2,60	0,007

Tab. 12: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.

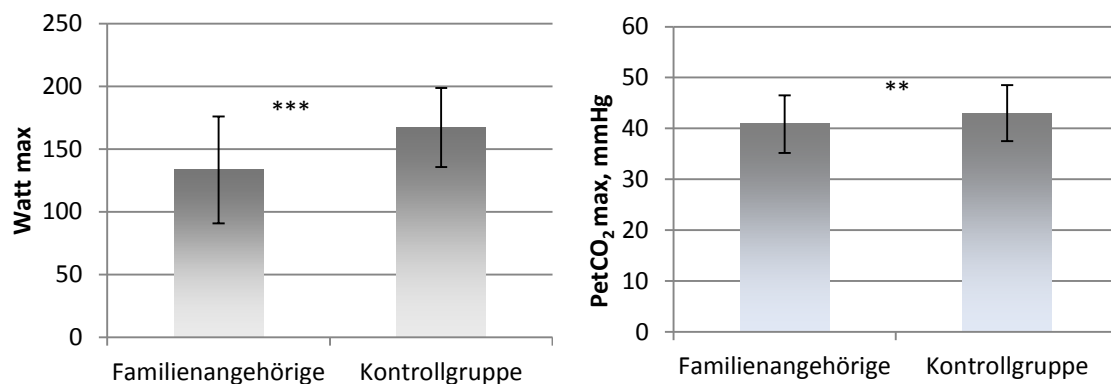
3.2.2. Vergleich der spiroergometrischen Daten

Wie in untenstehender Tabelle dargestellt, zeigten sich bei den spiroergometrischen Parametern sowohl bei den Maximalwerten als auch bei den Parametern an der anaeroben Stelle signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Familienangehörigen von Patienten mit PAH. Die Familienangehörigen erreichten eine niedrigere maximale Wattzahl als die Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Ebenso war die peakVO₂ ($p < 0,001$), die VCO₂ max ($p < 0,001$), die AZV max ($p < 0,001$) und die maximale VE ($p < 0,001$) signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Weiterhin konnte ein signifikant erniedrigter PetCO₂ gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden ($p < 0,01$). Beide Atemäquivalente zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Besonders das Atemäquivalent für Kohlendioxid zeigte für die Familienangehörigen deutlich höhere Werte als für die Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Das VE/VO₂ wies einen geringeren Unterschied auf ($p=0,013$). In Abbildung 13 wurde das

VE/VCO₂- Verhältnis im zeitlichen Verlauf dargestellt. Das Verhältnis von VE/VCO₂ ist konstant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Die Familienangehörigen erreichten eine geringere peakVO₂%pred. als die Kontrollgruppe (p < 0,001). Die Kontrollgruppe erreichte einen höheren Sauerstoffpuls unter maximaler Belastung als die Familienangehörigen (p<0,001). Die Familienangehörigen erreichten nur 93,9 % des Sollwertes für den Sauerstoffpuls während die Kontrollgruppe mehr als den berechneten Sollwert erreichte (104%). Es zeigen sich also signifikante Unterschiede zwischen den Familienangehörigen von PH Patienten und der Kontrollgruppe in der Spiroergometrie.

	Familienangehörige	Kontrollgruppe	p
Watt max	133,33 ± 42,53	167,22 ± 31,56	<0,001
VCO₂ max	1,85 ± 0,63	2,36 ± 0,58	<0,001
AZV max	1,82 ± 0,57	2,11 ± 0,55	<0,001
VE max	54,68 ± 16,54	64,82 ± 17,16	<0,001
PetCO₂ max	40,85 ± 5,67	43,01 ± 5,50	0,006
VE/VO₂ max	31,55 ± 6,47	29,46 ± 5,08	0,013
VE/VCO₂ max	30,59 ± 6,09	27,63 ± 3,83	<0,001
peakVO₂	26,02 ± 8,53	32,68 ± 6,37	<0,001
peakVO₂%pred.	78,63 ± 18,22	92,852 ± 16,28	<0,001
O₂-Puls max	11,66 ± 3,54	13,55 ± 3,39	<0,001

Tab. 13: Vergleich der Spiroergometriewerte unter maximaler Belastung zwischen Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.



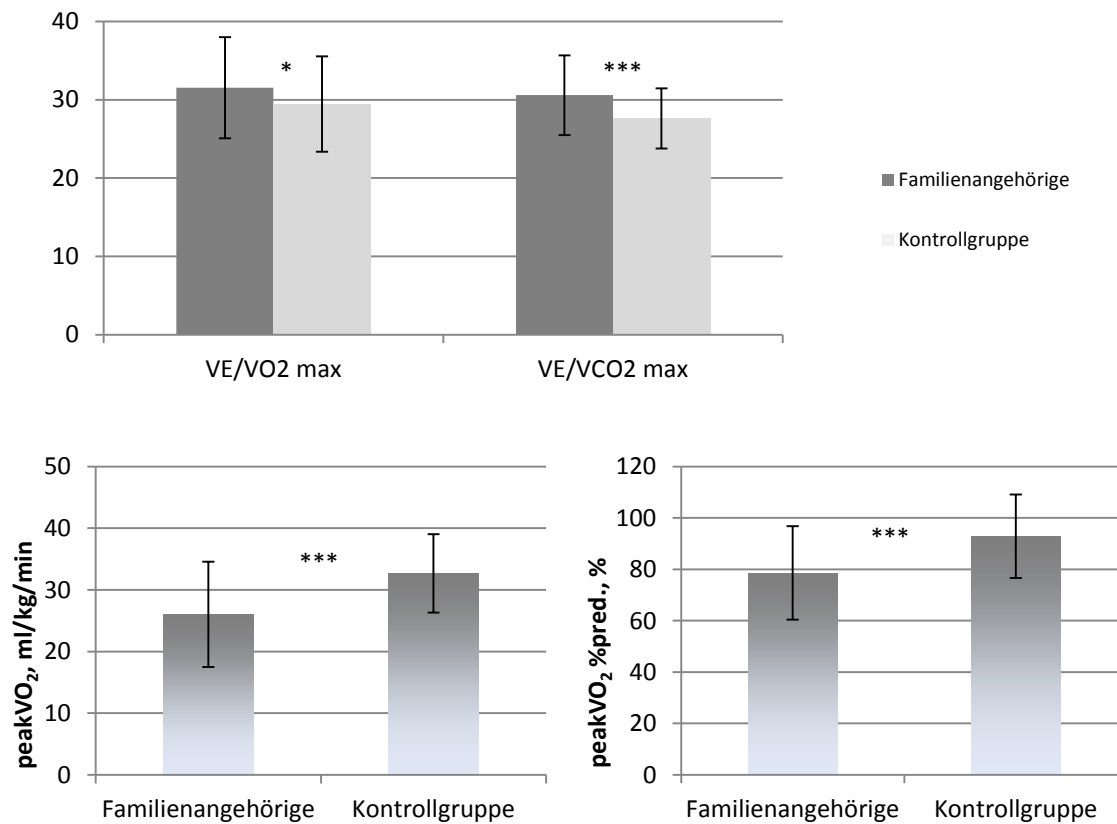


Abb. 11: Daten der Spiroergometrie unter max Belastung bei Kontrollpersonen und Familienangehörigen. MW ± SD. Watt max, PetCO₂ max, max Atemäquivalente für CO₂ und O₂, peakVO₂, peakVO₂ %pred. *, p < 0,05, **, p < 0,01, ***, p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Gruppen.

An der AT zeigten bis auf den systolischen Blutdruck und die Herzfrequenz alle gemessenen Parameter signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen. Es fand sich eine signifikant reduzierte Sauerstoffaufnahme in der Gruppe der Verwandten an der AT (p < 0,001). Die VCO₂AT war in der Kontrollgruppe signifikant erhöht (p < 0,01). Die AZV(AT) sowie die VE(AT) zeigten eine signifikante Erhöhung in der Kontrollgruppe (p < 0,05). Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich signifikant erniedrigte PetCO₂ Werte an der anaeroben Schwelle im Vergleich zu den Familienmitgliedern (p < 0,001). Abb.14 zeigt dies im Verlauf über die gesamte körperliche Belastung. Die Atemäquivalente an der AT zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede in den Vergleichsgruppen. Das Atemäquivalent für CO₂ an AT zeigt signifikant höhere Werte in der Gruppe der Verwandten (p < 0,001). Dies zeigt Abb. 13 im Verlauf über den gesamten Belastungszeitraum. Auch ist das Atemäquivalent für Sauerstoff an AT in dieser Gruppe höher (p < 0,01). Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in Bezug auf die Soll-VO₂ zeigt signifikante Unterschiede (p < 0,01), wobei die Kontrollgruppe höhere Werte erreicht.

	Familienangehörige	Kontrollgruppe	p
VCO₂AT	1,01 ± 0,45	1,23 ± 0,48	0,001
AZV(AT)	1,35 ± 0,45	1,51 ± 0,41	0,013
VE(AT)	30,56 ± 10,86	33,82 ± 10,63	0,033
PetCO₂AT	41,05 ± 4,96	43,49 ± 4,58	<0,001
VE/VO₂AT	26,86 ± 4,66	24,74 ± 3,26	0,001
VE/VCO₂AT	31,72 ± 5,71	28,43 ± 4,77	<0,001
VO₂AT	16,00 ± 7,73	20,06 ± 7,41	<0,001
VO₂%AT	51,847 ± 17,61	58,952 ± 19,93	0,006

Tab. 14: Vergleich der Spiroergometriewerte an der anaeroben Schwelle zwischen Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.

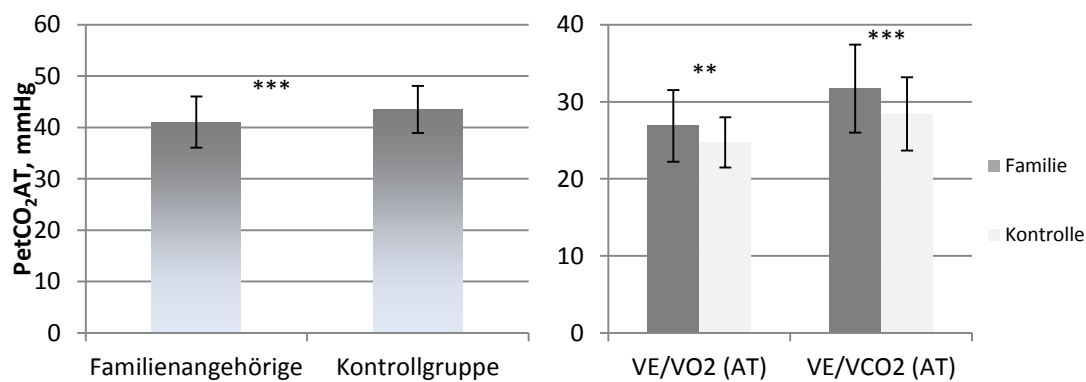


Abb. 12: Daten der Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle bei Kontrollpersonen und Familienangehörigen. MW ± SD. PetCO₂AT, Atemäquivalente für O₂ und CO₂ (AT). *, p < 0,05, **, p < 0,01, ***, p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Gruppen.

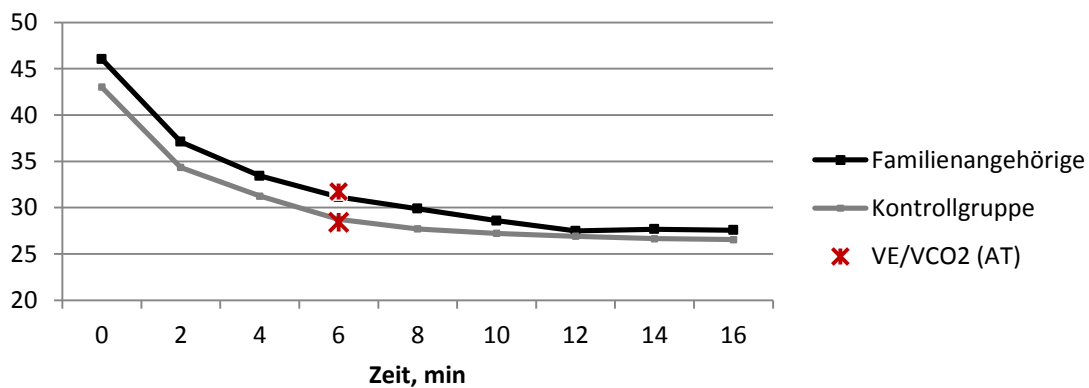


Abb. 13: Darstellung des Atemäquivalents für CO₂ über die Zeit. Eingezeichnet ist jeweils das Atemäquivalent für CO₂ an der anaeroben Schwelle für die Gruppe der Familienangehörigen und für die Kontrollgruppe.

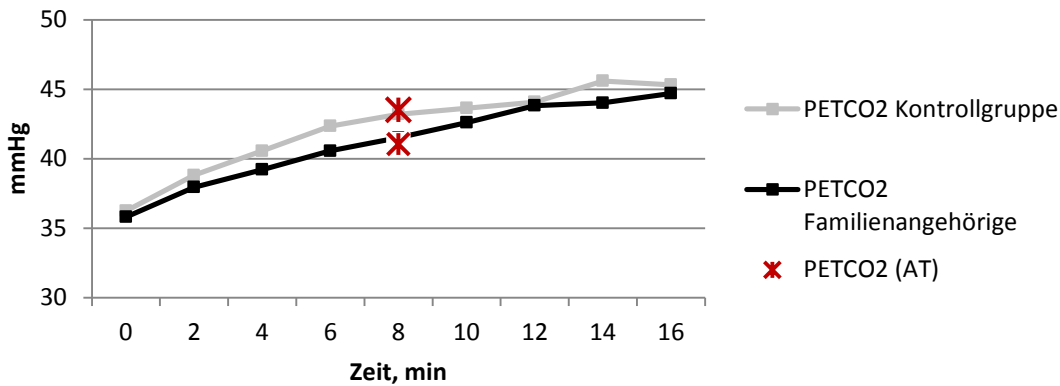


Abb. 14: Darstellung des PetCO₂ im zeitlichen Verlauf. Eingezeichnet ist jeweils die anaerobe Schwelle für die Gruppe der Familienangehörigen und für die Kontrollgruppe.

Der systolische Blutdruck wies zwischen den zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Dagegen zeigte der diastolische Blutdruck in der Kontrollgruppe signifikant niedrigere Werte an ($p < 0,01$). Die maximale Herzfrequenz zeigte in der Kontrollgruppe signifikant höhere Werte ($p < 0,001$). Generell war die Kontrollgruppe fitter und hat sich körperlich mehr angestrengt (höhere Wattzahl, höhere peakVO₂, höhere VO₂AT in Bezug zum Soll-VO₂, höherer Sauerstoffpuls, höhere Ausbelastung).

	Familienangehörige	Kontrollgruppe	p
RRsys max	188,13 ± 30,89	190,71 ± 31,84	0,55
RRdia max	91,65 ± 18,35	85,23 ± 12,97	0,007
HF max	153,57 ± 23,02	165,45 ± 15,66	<0,001
RRsysAT	152,78 ± 27,08	151,76 ± 26,08	0,83
RRdiaAT	87,71 ± 15,03	80,92 ± 10,93	0,005
HF(AT)	127,45 ± 25,36	128,50 ± 23,75	0,76

Tab. 15: Blutdruck und Herzfrequenz unter maximaler Belastung und an der AT von Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.

Die Werte für sPAP zeigen sowohl unter Hypoxie ($p < 0,001$) als auch unter Belastung ($p < 0,05$) signifikante Unterschiede. Die Gruppe der Familienangehörigen zeigt höhere Werte. Der gemessene sPAP in Ruhe zeigte keinen signifikanten Unterschied.

	Familienangehörige	Kontrollgruppe	p
sPAP max	39,64 ± 10,67	36,47 ± 7,34	0,021
sPAP Hypoxie	38,69 ± 9,68	32,51 ± 7,73	<0,001
sPAP in Ruhe	20,24 ± 4,72	20,29 ± 3,50	0,918

Tab.16: sPAP in Ruhe, unter maximaler Belastung und unter Hypoxie von Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.

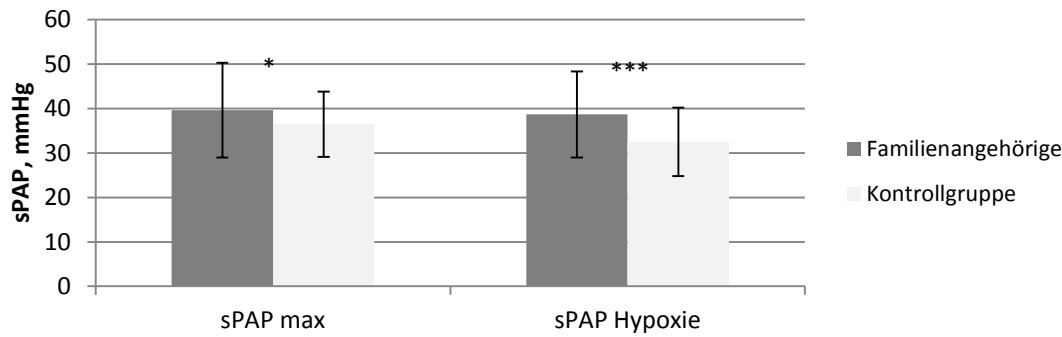


Abb. 15: sPAP unter maximaler Belastung und unter Hypoxie bei Kontrollpersonen und Familienangehörigen. MW \pm SD. *, $p < 0,05$, **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,001$ für Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.3. Vergleich zwischen Familienangehörigen mit/ohne hypertensiver Reaktion

3.3.1. Einteilung der Familienangehörigen

Die Verwandten von PAH-Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine hypertensive pulmonale Reaktion wurde diagnostiziert, wenn der sPAP während Belastung und nach 120 Minuten Hypoxie auf ≥ 43 mmHg angestiegen war. Dieser Grenzwert wurde in der vorliegenden großen multizentrischen Studie erhoben [83,84]. Der Quotient aus dem maximalen sPAP unter Belastung und der $VO_2\%$ pred. wird als ein Zeichen der frühen pulmonal-vaskulären Dysfunktion angesehen und zeigt somit eine hypertensive pulmonale Reaktion an [85]. Er setzt Druck und Fluss miteinander in Beziehung. Unterschieden sich die Probanden in ihrer Reaktion während des Belastungstests und während 120 Minuten Hypoxie, entschied die $sPAP_{max}/VO_2\%$ pred. Ratio über ihre Zugehörigkeit in eine der Gruppen. War der Quotient $> 0,6$, galten die Patienten als hypertensiv [85]. Von 86 Verwandten von PAH Patienten, die beide Tests, also den Belastungstest sowie die Hypoxie durchliefen, konnte bei 61 Familienangehörigen ein hypertensiver Anstieg des sPAP bei beiden Untersuchungen beobachtet werden (entsprechend 70,93%). 25 Patienten, die sich in ihrer Reaktion unterschieden, konnten mit Hilfe der Ratio einer der beiden Gruppen zugeordnet werden. 88 Familienangehörige, die nur bei der Belastungsuntersuchung teilgenommen hatten, wurden nach ihrem maximalen sPAP eingeteilt. Dabei galt ein $sPAP \geq 43$ mmHg als hypertensive Reaktion unter Belastung.

Pat - Nr.	sPAP Belastung (mmHg)	sPAP Hypoxie (mmHg)	sPAP _{max} /VO ₂ %pred.	Klassifikation
155	49	39	0,48	normal
160	45	37	0,53	normal
166	40	45	0,58	normal
172	49	34	0,4	normal
176	23	45	0,44	normal
182	44	34	0,43	normal
183	49	31	0,48	normal
199	51	36	0,51	normal
127	44	33	0,59	normal
135	46	33	0,51	normal
545	50	36	0,55	normal
177	42	49	0,55	normal
180	77	36	0,43	normal
559	49	35	0,59	normal
128	39	45	0,51	normal
147	52	34	0,77	hypertensiv
151	50	39	0,87	hypertensiv
154	51	41	0,62	hypertensiv
157	54	35	0,9	hypertensiv
169	49	37	0,9	hypertensiv
181	57	38	0,85	hypertensiv
185	44	38	0,84	hypertensiv
193	44	40	0,66	hypertensiv
544	50	41	0,65	hypertensiv
170	56	38	0,95	hypertensiv

Tab.17: Klassifikation der pulmonalen Reaktion bei 25 Patienten mit abweichendem Anstieg des sPAP während Belastung und Hypoxie. Pathologische Messwerte sind **rot** markiert.

3.3.2. Anthropometrische Daten

Nachfolgend sind die anthropometrischen Daten der Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion ($\geq 43\text{mmHg}$) und mit normaler Reaktion dargestellt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Hinsicht auf das Gewicht und den BMI, wobei die Personen mit hypertensiver Reaktion etwas schwerer waren. Die Gruppe der Hypertensiven zeigte ein signifikant höheres Lebensalter als die Vergleichsgruppe ($p < 0,001$). In der Körpergröße zeigten sich keine bedeutenden Differenzen. Es waren mehr Frauen als Männer in beiden Gruppen. Der systolische Blutdruck zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen, mit höheren Werten in der Gruppe der hypertensiv reagierenden Personen. Im Gegensatz

dazu zeigten der diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz keine signifikanten Unterschiede.

	Hypertensiv n=56	Normal n=118	p
Größe	170,28 ± 9,60	170,05 ± 8,97	0,87
Gewicht	74,17 ± 14,64	68,50 ± 15,39	0,02
Alter	42,69 ± 19,07	32,08 ± 14,06	<0,001
Geschlecht (m/w)	21/35	47/71	
RRsys	133,75 ± 21,41	125,59 ± 21,12	0,019
RRdia	82,41 ± 13,45	81,18 ± 13,15	0,56
HF	77,64 ± 9,86	78,56 ± 14,48	0,66
BMI	25,55 ± 4,54	23,29 ± 4,06	0,002

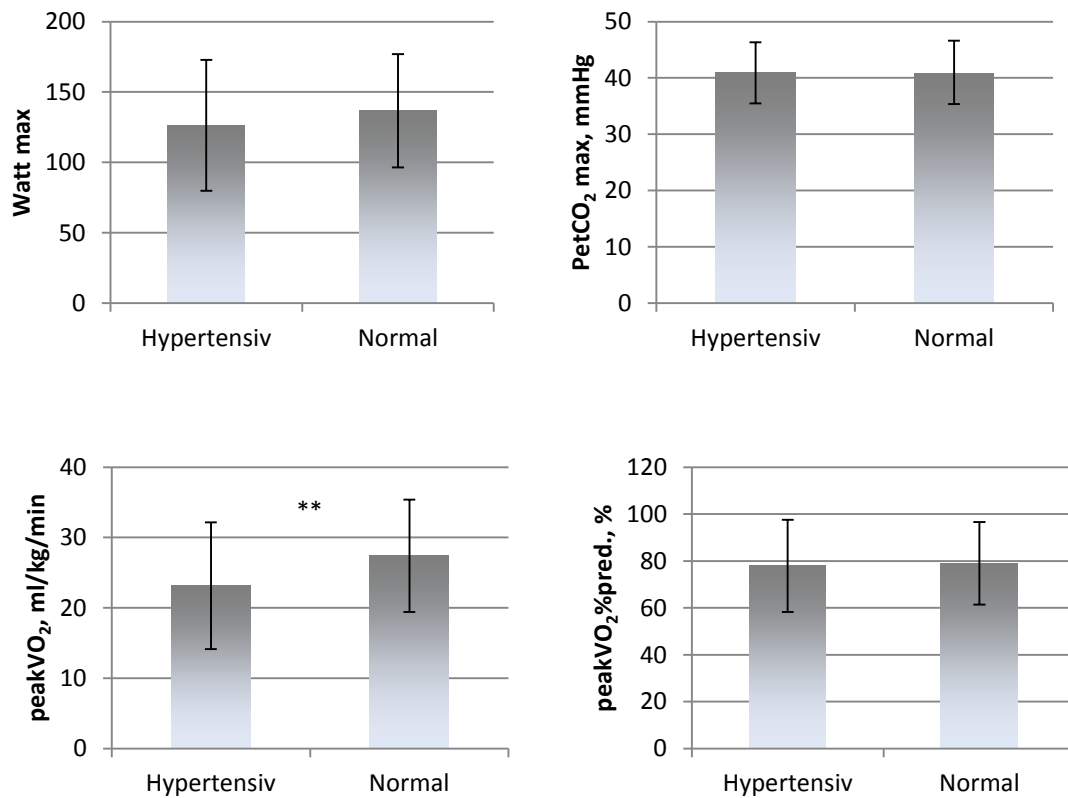
Tab. 18: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion und Angehörigen mit normaler Reaktion. MW±SD.

3.3.3. Vergleich der spiroergometrischen Daten

Wir verglichen Familienangehörige, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv reagierten mit den Angehörigen, die eine normale Reaktion zeigten. Es zeigten sich bei den spiroergometrischen Parametern sowohl bei den Maximalwerten als auch bei den Parametern an der anaeroben Stelle signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die hypertensiv reagierenden Probanden erreichten eine signifikant niedrigere peakVO₂ als die Gruppe der normal reagierenden Personen (p < 0,01). Die Watt max, VCO₂ max, AZV max, VE max, PetCO₂ max, VE/VO₂ max, VE/VCO₂ max und peakVO₂% pred. zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Familienangehörigen mit einer hypertensiven Reaktion zeigten einen signifikant niedrigeren maximalen Sauerstoffpuls als die Angehörigen mit normotensiver Reaktion (p=0,027). Sie erreichten im Vergleich zu den Angehörigen mit normaler Reaktion (96,0%) nur 86,9% des berechneten Sollwertes des Sauerstoffpulses.

	Hypertensiv n=56	Normal n=118	p
Watt max	126,34 ± 46,56	136,65 ± 40,25	0,13
VCO₂ max	1,74 ± 0,73	1,91 ± 0,57	0,10
AZV max	1,78 ± 0,59	1,85 ± 0,56	0,42
VE max	51,98 ± 17,63	55,98 ± 15,90	0,13
PetCO₂ max	40,92 ± 5,44	40,82 ± 5,80	0,91
VE/VO₂ max	31,42 ± 4,63	31,25 ± 5,91	0,35
VE/VCO₂ max	31,10 ± 5,12	29,98 ± 5,09	0,05
peakVO₂	23,15 ± 9,01	27,39 ± 7,98	0,002
peakVO₂%pred.	77,94 ± 19,62	78,96 ± 17,59	0,73
O₂-Puls max	10,6 ± 3,49	12,01 ± 3,49	0,027

Tab.19: Vergleich der Spiroergometriewerte unter maximaler Belastung zwischen Angehörigen mit/ohne hypertensivem sPAP (≥43 mmHg).



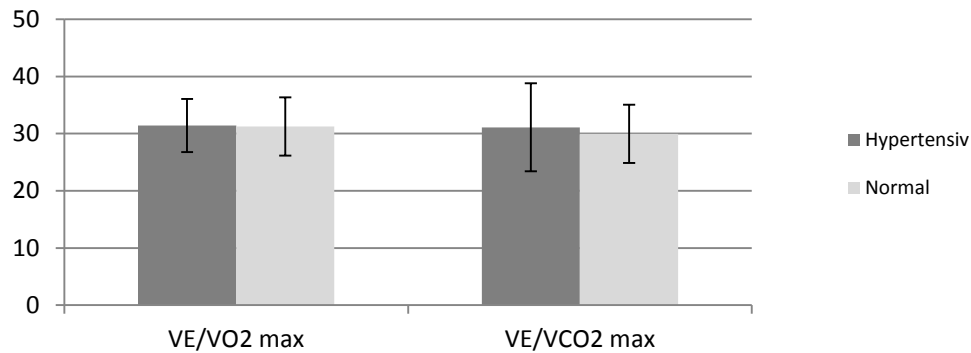


Abb.16: Daten der Spiroergometrie (Watt max, PetCO₂ max, max Atemäquivalente für O₂ und CO₂, peakVO₂, peakVO₂%pred.) unter maximaler Belastung bei Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion und normal reagierenden Familienangehörigen. MW ± SD. *, p < 0,05, **, p < 0,01, ***, p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die VO₂ AT (p < 0,05) und die Atemäquivalente für CO₂ (p < 0,05) und O₂ (p < 0,05) zeigten signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen. In der Abb. 18 ist der Verlauf des Atemäquivalents für CO₂ im zeitlichen Verlauf dargestellt. Die AZV(AT), VE(AT), und die PetCO₂AT wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die VO₂%AT zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

	Hypertensiv n=56	Normal n=118	p
VCO₂AT	0,97 ± 0,39	1,03 ± 0,47	0,45
AZV(AT)	1,35 ± 0,46	1,36 ± 0,44	0,84
VE(AT)	30,72 ± 9,31	30,50 ± 11,53	0,90
PetCO₂AT	41,16 ± 4,89	41,00 ± 5,01	0,85
VE/VO₂AT	28,24 ± 5,42	26,24 ± 4,14	0,011
VE/VCO₂AT	32,57 ± 5,34	31,05 ± 4,95	0,026
VO₂AT	14,06 ± 6,49	16,94 ± 8,12	0,022
VO₂%AT	53,73 ± 16,87	50,99 ± 17,95	0,35

Tab. 20: Vergleich der Spiroergometriewerte an der anaeroben Schwelle (AT) zwischen Familienangehörigen, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv reagierten (≥ 43 mmHg) und den Personen, die normal reagierten (sPAP < 43 mmHg).

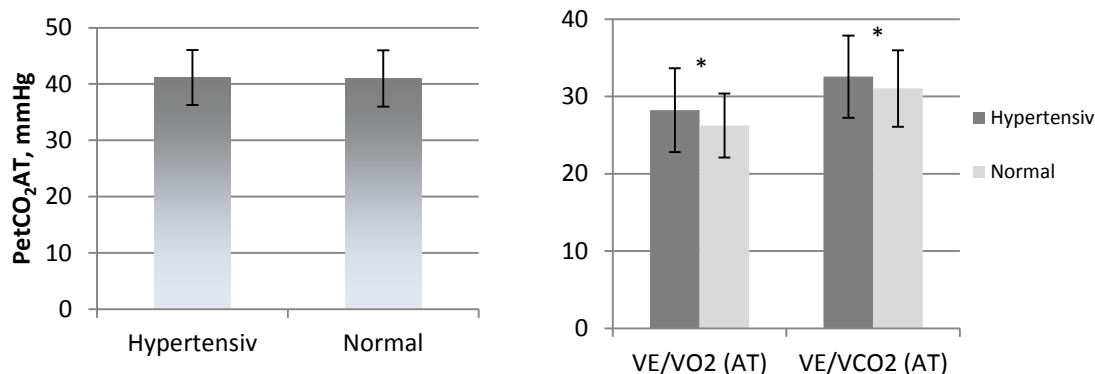


Abb. 17: Daten der Spiroergometrie (PetCO₂ und Atemäquivalente an AT) bei Familienangehörigen mit hypertensiver bzw. normaler Reaktion. MW ± SD. *, p < 0,05, **, p < 0,01, ***, p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Gruppen.

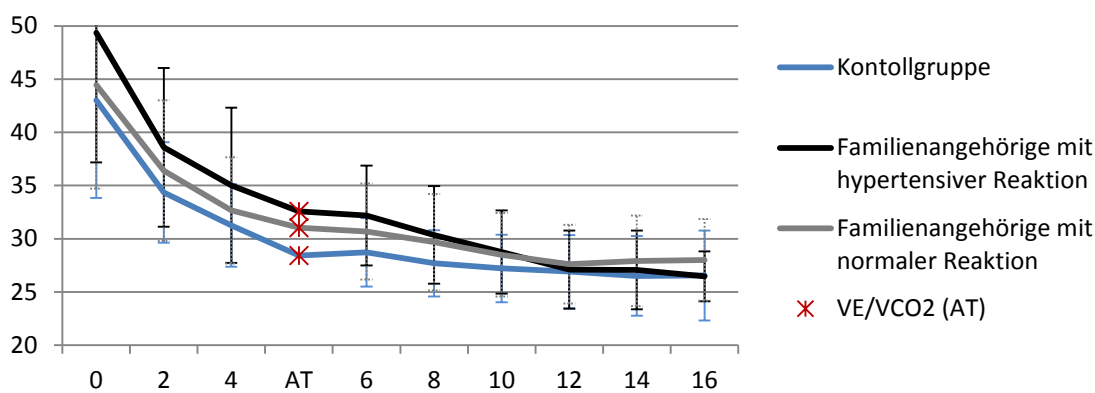


Abb. 18: Darstellung des Atemäquivalents für CO₂ (y-Achse) über die Zeit in Minuten (x-Achse) mit SD. Eingezeichnet ist jeweils das Atemäquivalent für CO₂ an der AT für die Gruppe der Familienangehörigen, die hypertensiv bzw. normal reagierten, sowie für die Kontrollgruppe.

Es konnte eine signifikant erniedrigte maximale Herzfrequenz gegenüber den Personen mit einem sPAP < 43 mmHg festgestellt werden (p < 0,05). Der systolische und der diastolische Blutdruck wiesen zwischen den zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

	Hypertensiv n=56	Normal n=118	p
RRsys max	193,11 ± 29,71	185,70 ± 31,28	0,14
RRdia max	91,58 ± 16,47	91,69 ± 19,28	0,97
HF max	147,32 ± 23,25	156,58 ± 22,39	0,016

Tab. 21: Vergleich des Blutdrucks und der Herzfrequenz unter maximaler Belastung zwischen Familienangehörigen, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv reagiert haben (> 43 mmHg) und den Familienangehörigen, die normal reagierten (sPAP < 43 mmHg).

Deutliche Differenzen mit hoher Signifikanz zeigten die Gruppen in Bezug auf den sPAP in Ruhe (p<0,001), unter Hypoxie (p < 0,001) und unter Belastung (p < 0,001).

	Hypertensiv n=56	Normal n=118	p
sPAP Ruhe	22,30 ± 5,35	19,27 ± 3,99	<0,001
sPAP max	51,75 ± 6,92	33,87 ± 6,54	<0,001
sPAP Hypoxie	46,97 ± 10,30 (n=31)	34,02 ± 5,18 (n=55)	<0,001

Tab. 22: Vergleich des sPAP in Ruhe und unter maximaler Belastung bzw. Hypoxie zwischen Familienangehörigen, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv reagiert haben (≥ 43 mmHg) und den Familienangehörigen, die normal reagierten (sPAP < 43 mmHg).

3.4. Vergleich zwischen Personen mit/ohne Mutation im BMPR2-Gen

3.4.1. Anthropometrische Daten

Die unten stehende Tabelle zeigt die anthropometrischen Daten der Probanden mit einer Mutation im BMPR2-Gen und den Familienangehörigen ohne Mutation. Unter den Familienangehörigen konnten wir 6 Personen mit Mutationen im BMPR 2-Gen ausfindig machen. Es stellten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen dar. In beiden Gruppen überwiegt der Anteil an Frauen im Gegensatz zu den Männern.

	ohne Mutation	mit Mutation	p
Größe	170,04 ± 9,18	168,00 ± 12,77	0,60
Gewicht	70,70 ± 15,04	69,50 ± 12,74	0,84
Alter	37,51 ± 16,81	32,69 ± 13,89	0,49
Geschlecht (m/w)	44/70	2/4	
RRsys	130,63 ± 23,05	133,33 ± 22,28	0,78
RRdia	80,34 ± 14,05	78,83 ± 11,83	0,79
HF	74,86 ± 11,99	71,67 ± 13,24	0,52
BMI	24,19 ± 4,13	24,68 ± 4,76	0,78

Tab. 23: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Personen mit einer Mutation und den Personen ohne Mutation. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

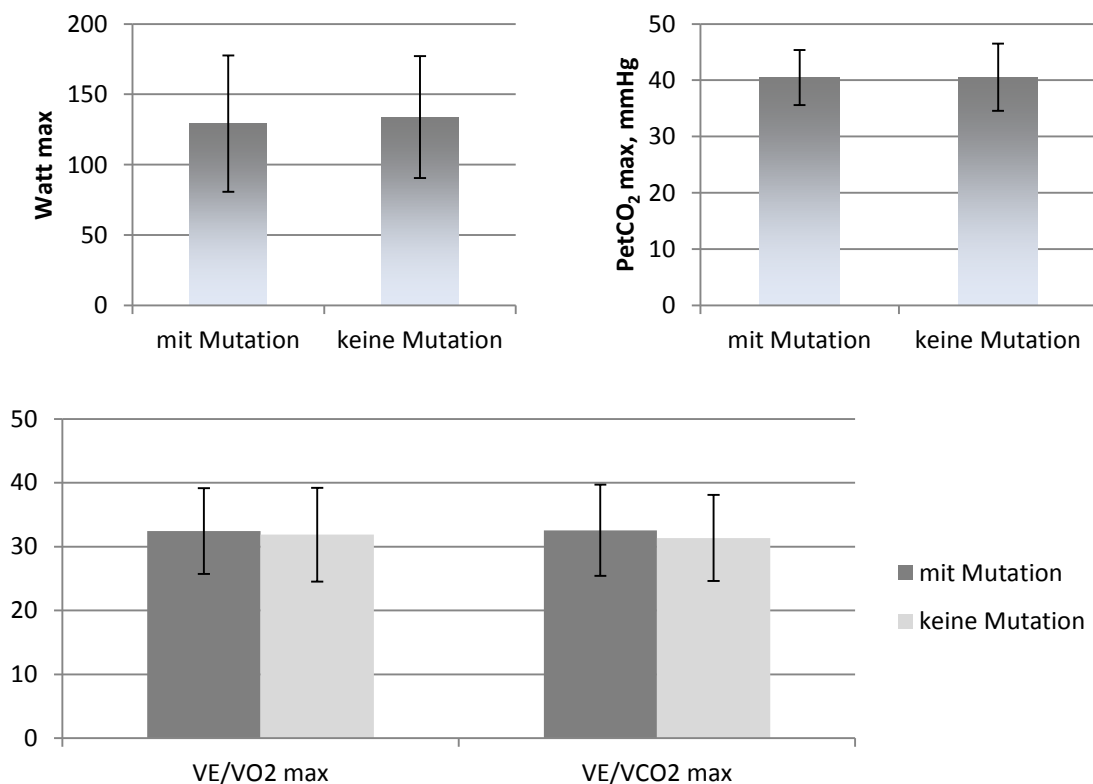
3.4.2. Vergleich der spiroergometrischen Daten

Uns interessierte, ob man anhand der spiroergometrischen Daten Unterschiede zwischen den Familienangehörigen mit und ohne Mutationen erkennen kann. Die durch die Spiroergometrie erhobenen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit einer Mutation im BMPR2-Gen und zwischen Personen ohne Mutation aufzeigen. Von den 6 Personen mit einer Mutation im BMPR2-Gen zeigten

drei eine hypertensive Reaktion bezüglich des sPAP. In den folgenden Tabellen sind die Werte der Spiroergometrie aufgeführt.

	mit Mutation	keine Mutation	P
Watt max	129,16 ± 48,52	133,77 ± 43,36	0,80
VCO₂ max	1,81 ± 0,74	1,80 ± 0,61	0,96
AZV max	1,59 ± 0,53	1,79 ± 0,57	0,39
VE max	55,56 ± 14,70	54,50 ± 17,24	0,88
PetCO₂ max	40,47 ± 4,89	40,55 ± 5,98	0,97
VE/VO₂ max	32,44 ± 6,71	31,88 ± 7,34	0,85
VE/VCO₂ max	32,56 ± 7,12	31,35 ± 6,74	0,18
peakVO₂	26,62 ± 11,15	25,53 ± 8,28	0,75
peakVO₂%pred.	76,02 ± 13,20	79,34 ± 17,65	0,65
O₂-Puls max	13,57 ± 4,93	11,39 ± 3,56	0,23

Tab. 24: Vergleich der Spiroergometriewerte unter maximaler Belastung zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und den Personen, die keine Mutation zeigten. MW±SEM. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.



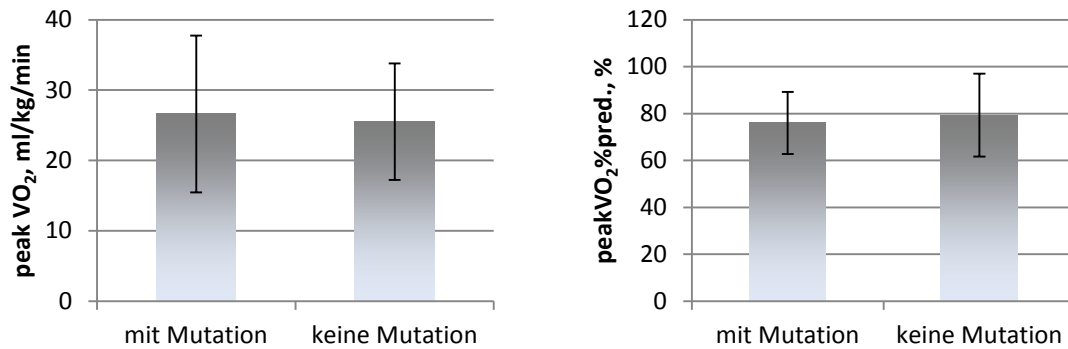


Abb. 19: Daten der Spiroergometrie unter maximaler Belastung bei Angehörigen mit Mutation und Familienangehörigen ohne Mutation im BMPR2-Gen. MW \pm SD.. Watt max, PetCO₂ max, max Atemäquivalente für O₂ und CO₂, peakVO₂, peakVO₂ %pred. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

	mit Mutation	keine Mutation	P
VCO ₂ AT	1,15 \pm 0,64	1,09 \pm 0,47	0,75
AZV(AT)	1,22 \pm 0,44	1,43 \pm 0,48	0,28
VE(AT)	36,15 \pm 13,10	32,53 \pm 10,82	0,43
PetCO ₂ AT	40,14 \pm 4,83	41,56 \pm 5,12	0,50
VE/VO ₂ AT	28,44 \pm 6,08	26,96 \pm 5,08	0,49
VE/VCO ₂ AT	34,17 \pm 8,14	31,50 \pm 6,15	0,31
VO ₂ AT	19,52 \pm 8,78	16,77 \pm 8,51	0,44
VO ₂ %AT	55,36 \pm 11,59	56,93 \pm 19,24	0,84

Tab. 25: Vergleich der Spiroergometriewerte an der anaeroben Schwelle zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und den Personen, die keine Mutation zeigten. MW \pm SEM. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

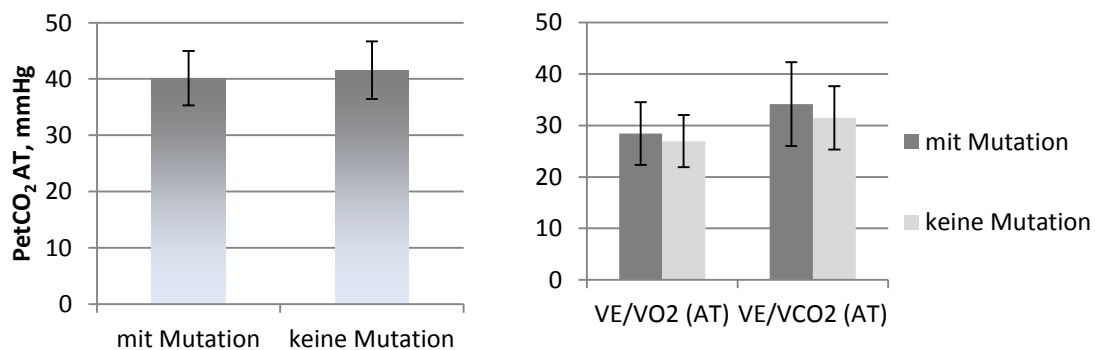


Abb. 20: Daten der Spiroergometrie (PetCO₂ und Atemäquivalente für O₂ und CO₂) an der anaeroben Schwelle bei Familienangehörigen mit Mutation und Familienangehörige ohne Mutation. MW \pm SD. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	mit Mutation	keine Mutation	p
RRsys max	198,80 ± 36,29	194,22 ± 29,90	0,74
RRdia max	100,40 ± 22,07	89,91 ± 19,66	0,24
HF max	143,50 ± 21,58	151,03 ± 23,25	0,52
RRsysAT	147,50 ± 10,60	166,92 ± 28,82	0,35
RRdiaAT	85,00 ± 21,21	84,21 ± 16,71	0,94
HF(AT)	134,66 ± 37,54	130,13 ± 27,30	0,69

Tab. 26: Vergleich des Blutdrucks und der Herzfrequenz unter maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und den Personen, die keine Mutation zeigten. MW±SEM. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	mit Mutation	keine Mutation	p
sPAP max	46,91 ± 13,72	40,94 ± 10,13	0,17
sPAP Hypoxie	39,60 ± 20,15	38,52 ± 8,85	0,81

Tab. 27: Vergleich des sPAP unter maximaler Belastung und unter Hypoxie zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und den Personen, die keine Mutation zeigten. MW±SEM. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

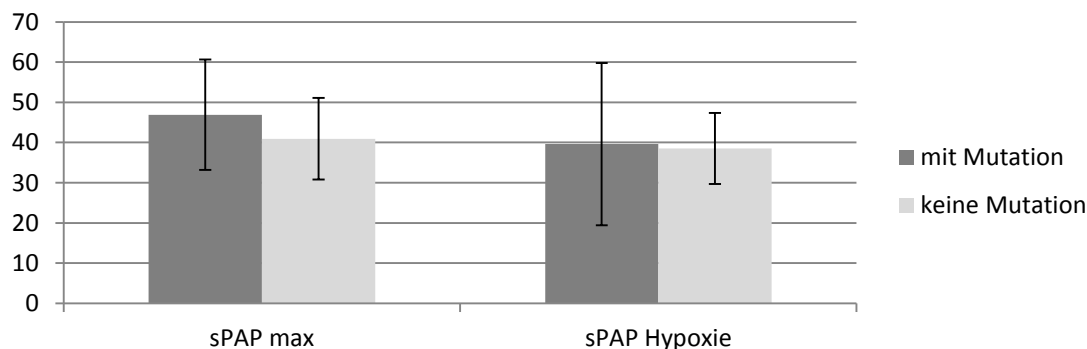


Abb. 21: sPAP unter maximaler Belastung und unter Hypoxie bei Familienangehörigen mit bzw. ohne Mutation im BMPR2-Gen. MW ± SD. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.5. Ergebnis der Ratio $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$ der verschiedenen Gruppen

Die Verwandten von PAH-Patienten zeigen eine signifikant höhere Ratio als die Kontrollgruppe ($0,53 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,1$; $p < 0,001$). Auch die Personen, die in Bezug auf den sPAP unter Belastung hypertensiv reagierten, weisen im Vergleich zu der Gruppe mit normalem sPAP eine signifikant höhere Ratio auf ($0,69 \pm 0,23$ vs. $0,43 \pm 0,11$; $p < 0,001$). Keinen signifikanten Unterschied der $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$ Ratio wiesen die Personen mit einer nachgewiesenen Mutation im BMPR2 Gen im Gegensatz zu den Familienangehörigen ohne Mutation auf ($0,66 \pm 0,34$ vs. $0,51 \pm 0,17$; $p < 0,131$).

	sPAP _{max} /VO ₂ %pred.
Familienangehörige von PAH Patienten	0,53±0,2 ***
Kontrollgruppe	0,4±0,1
Hypertensiv reagierende Familienangehörige (sPAP ≥ 43mmHg)	0,71±0,23 ¥
Normal reagierende Familienangehörige (sPAP < 43mmHg)	0,45±0,11
Familienangehörige mit Mutation	0,66±0,34 £
Familienangehörige ohne Mutation	0,51±0,17

Tab. 28: Ergebnis der Ratio innerhalb der Gruppen. *** p < 0,001 im Vergleich zur Kontrollgruppe, ¥ < 0,001 im Vergleich zu Familienangehörigen mit normalem sPAP, £ p < 0,131 im Vergleich zu Familienangehörigen ohne Mutation.

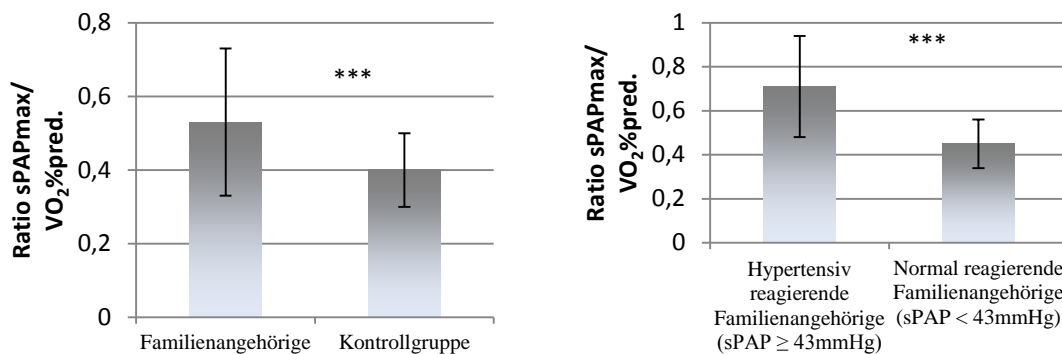


Abb. 22: sPAP_{max}/VO₂%pred. Ratio bei Familienangehörigen und Kontrollgruppe, und hypertensive Familienangehörige bzw. normale reagierende Familienangehörige bezüglich des sPAP. MW ± SD. ***= p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Gruppen.

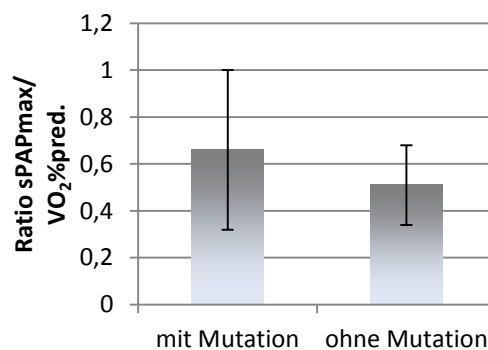


Abb. 23: sPAP_{max}/VO₂%pred. Ratio bei Familienangehörigen mit bzw. ohne Mutation im BMPR2 Gen. MW ± SD. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.6. Vergleich zwischen Personen mit einer Ratio <0,6 bzw. >0,6

3.6.1. Anthropometrische Daten

Die untenstehende Tabelle zeigt die anthropometrischen Daten der Personen mit einer Ratio <0,6 und den Personen mit einer Ratio >0,6. Es zeigt sich beim Gewicht, Alter und BMI ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

	Ratio < 0,6	Ratio > 0,6	p
Größe	170,94 ± 9,12	171,56 ± 10,07	,673
Gewicht	68,33 ± 13,97	75,13 ± 15,25	,003
Alter	32,79 ± 13,77	40,66 ± 18,03	,001
Geschlecht (m/w)	79/119	23/28	
RRsys	125,68 ± 19,13	132,03 ± 21,84	,041
RRdia	80,91 ± 11,78	81,96 ± 12,60	,578
HF	77,60 ± 14,18	76,09 ± 12,11	,488
BMI	23,18 ± 3,56	25,50 ± 4,76	<0,001

Tab. 29: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Personen mit einer Ratio <0,6 bzw. >0,6. MW±SD

3.6.2. Vergleich der spiroergometrischen Daten

Wie in untenstehender Tabelle dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Parametern bei maximaler Belastung. Die Personen mit einer Ratio<0,6 erreichten eine signifikant höhere Wattzahl als die Personen mit einer Ratio>0,6 ($p<0,001$). Ebenso zeigten sie signifikant höhere Werte bezüglich der VCO_2 max ($p<0,001$), der AZV max ($p<0,05$), der VE max ($p<0,001$), peak VO_2 ($p<0,001$) der peak $\text{VO}_2\%$ pred. ($p<0,001$) und des maximalen O_2 -Pulses ($p=0,002$). Die Gruppe der Personen mit einer hypertensiven Reaktion erreichten 86% ihres berechneten Soll- O_2 -Pulses wobei die Personen aus der Gruppe der Normotensiven 100,7% des Sollwertes erreichten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten die Pet CO_2 max und das Atemäquivalent für Sauerstoff unter maximaler Belastung. Es zeigten sich also signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

	Ratio<0,6	Ratio>0,6	p
Watt max	149,11 ± 39,45	122,05 ± 47,07	<0,001
VCO_2 max	2,10 ± 0,60	1,60 ± 0,71	<0,001
AZV max	1,96 ± 0,56	1,73 ± 0,60	,014
VE max	60,27 ± 16,59	47,90 ± 16,74	<0,001
PetCO_2 max	41,54 ± 5,54	41,36 ± 6,31	,837
VE/VO_2 max	30,57 ± 5,49	32,29 ± 8,14	,075
VE/VCO_2 max	29,06 ± 4,53	32,16 ± 8,38	<0,001
peakVO_2	29,86 ± 7,66	20,90 ± 7,88	<0,001
peak $\text{VO}_2\%$ pred.	87,11 ± 17,26	66,60 ± 15,42	<0,001
O_2-Puls max	12,58 ± 3,48	10,75 ± 3,69	0,002

Tab. 30: Vergleich der Spiroergometriewerte unter maximaler Belastung zwischen den Probanden mit einer Ratio <0,6 und den Probanden mit einer Ratio >0,6. MW±SD.

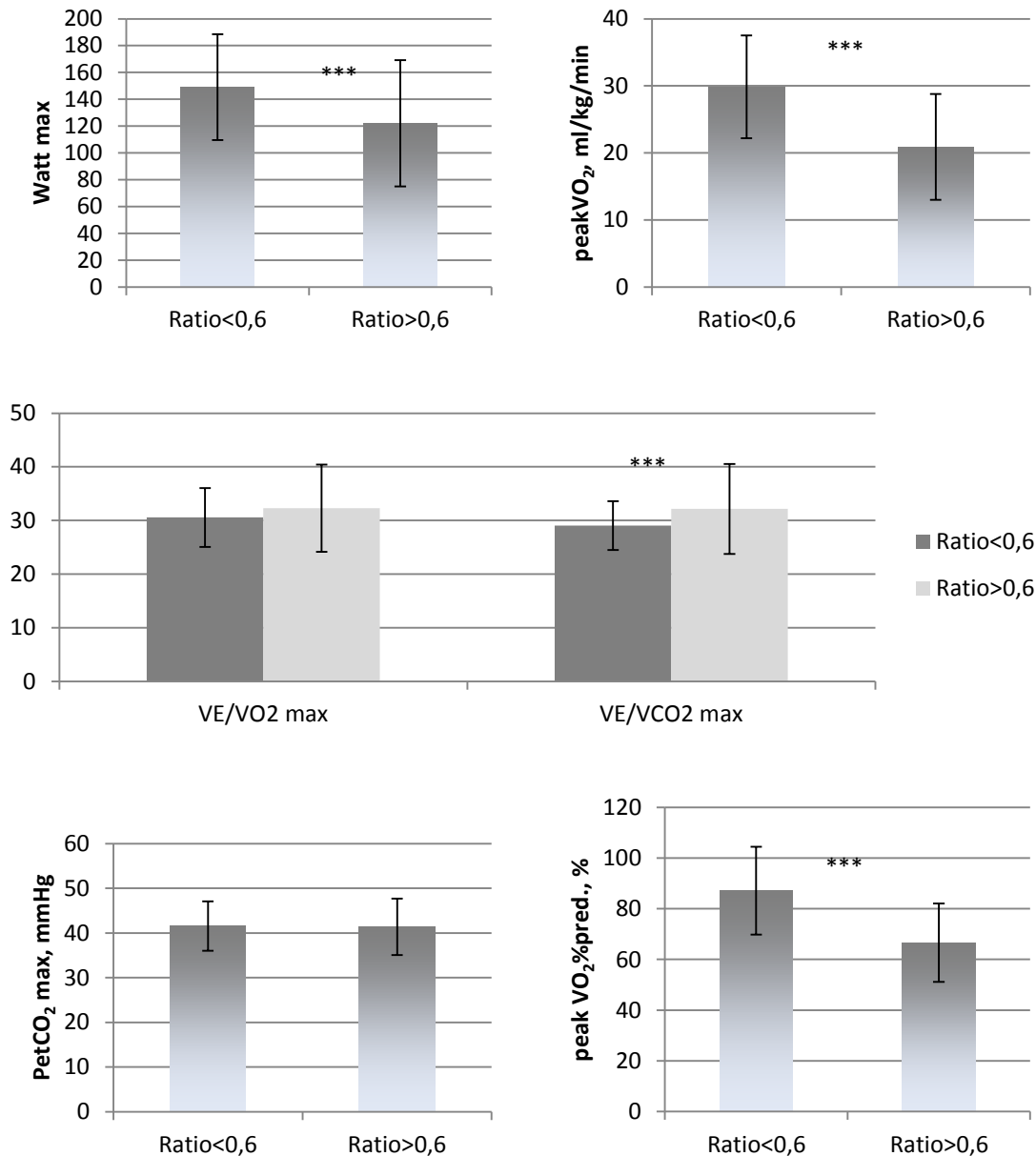


Abb.24: Daten der Spiroergometrie (Watt max, PetCO₂ max, max Atemäquivalente für O₂ und CO₂, peakVO₂, peakVO₂%pred.) unter maximaler Belastung bei Personen mit einer Ratio < 0,6 bzw. > 0,6. MW ± SD. *, p < 0,05, **, p < 0,01, ***, p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Gruppen.

An der anaeroben Schwelle zeigten bis auf die AZV(AT), VE(AT) und das PetCO₂AT alle Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Es fand sich eine signifikant reduzierte Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle bei Personen mit einer Ratio > 0,6 (p<0,001). Die VCO₂AT war in der Gruppe mit niedriger Ratio signifikant höher (p<0,05). Die Atemäquivalente für Sauerstoff und für Kohlendioxid zeigten beide deutlich höhere Werte bei den Personen mit erhöhter Ratio (p<0,01). Die Sauerstoffaufnahme an der AT in Bezug auf die Soll-VO₂ zeigte signifikante

Unterschiede ($p < 0,05$), wobei die Personen mit einer Ratio $< 0,6$ höhere Werte erreichten.

	Ratio $<0,6$	Ratio $>0,6$	p
VCO ₂ AT	1,11 ± 0,47	0,94 ± 0,42	,029
AZV(AT)	1,41 ± 0,43	1,36 ± 0,48	,545
VE(AT)	32,02 ± 10,97	29,73 ± 10,38	,201
PetCO ₂ AT	41,87 ± 4,85	41,49 ± 5,48	,646
VE/VO ₂ AT	25,75 ± 3,87	28,10 ± 5,72	,001
VE/VCO ₂ AT	30,08 ± 4,98	33,27 ± 7,31	,001
VO ₂ AT	18,27 ± 7,85	13,21 ± 6,477	$<0,001$
VO ₂ %AT	55,54 ± 19,14	47,85 ± 14,86	,012

Tab. 31: Vergleich der Spiroergometriewerte an der anaeroben Schwelle zwischen Personen mit einer Ratio $< 0,6$ und den Personen mit einer Ratio $> 0,6$. MW±SD.

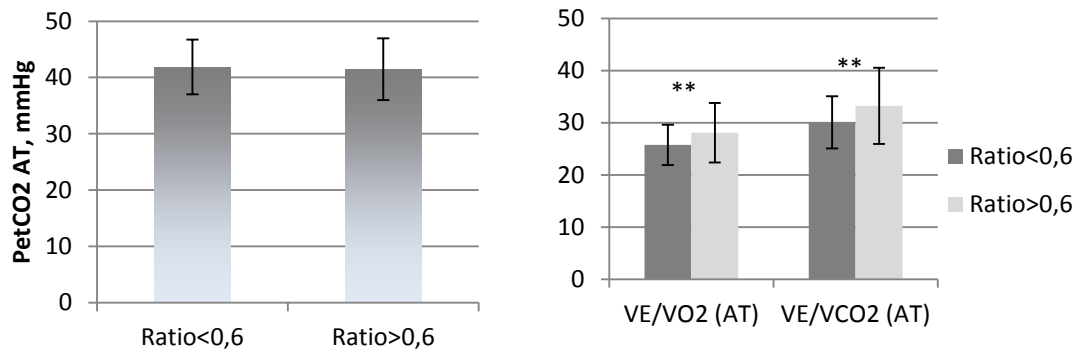


Abb. 25: Daten der Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle bei Personen mit einer Ratio $< 0,6$ und den Personen mit einer Ratio $> 0,6$. MW ± SD. PetCO₂ und Atemäquivalente für O₂ und CO₂ an AT. *, $p < 0,05$, **, $p < 0,01$, ***, $p < 0,001$ für Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Werte für sPAP zeigen sowohl in Ruhe ($p < 0,05$), als auch unter maximaler körperlicher Belastung ($p < 0,001$) und unter Hypoxie ($p < 0,001$) signifikante Unterschiede. Die Gruppe der Personen mit einer Ratio $> 0,6$ zeigten dabei höhere Werte. Insgesamt zeigte die Gruppe der Personen, die in die Gruppe mit einer Ratio $< 0,6$ eingeteilt wurden einen Mittelwert der Ratio von $0,41 \pm 0,08$. Die Personen der Gruppe mit der Ratio $> 0,6$ hatten im Mittel eine Ratio von $0,77 \pm 0,20$ ($p < 0,001$).

	Ratio $<0,6$	Ratio $>0,6$	p
SPAP Ruhe	19,97 ± 4,08	21,37 ± 5,18	,041
SPAP max	35,81 ± 7,69	49,76 ± 9,83	$<0,001$
SPAP Hypoxie	34,41 ± 7,33	43,80 ± 12,18	$<0,001$
Ratio: sPAP _{max} /VO ₂ %pred.	0,41 ± 0,08	0,77 ± 0,20	$<0,001$

Tab. 32: Vergleich der Parameter des sPAP und der Ratio: sPAP_{max}/VO₂%pred. zwischen Personen mit einer Ratio $< 0,6$ und den Personen mit einer Ratio $> 0,6$. MW±SD.

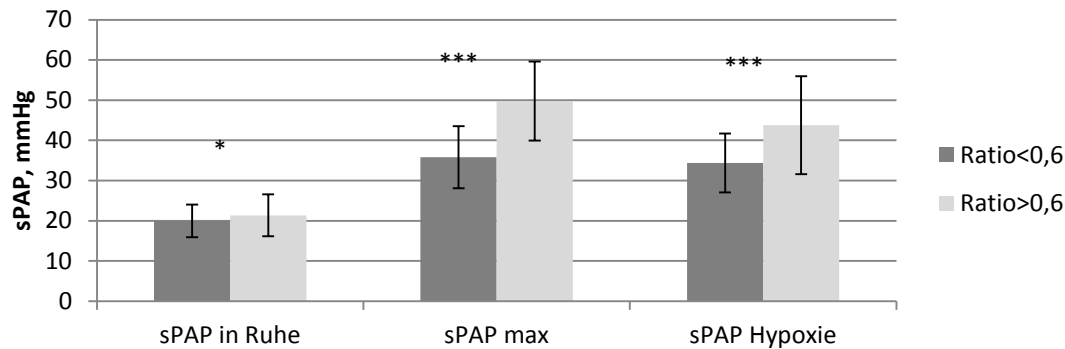


Abb. 26: Vergleich der Parameter des sPAP in Ruhe, unter maximaler Belastung und unter Hypoxie zwischen Personen mit einer Ratio <0,6 und den Personen mit einer Ratio >0,6. MW±SD *, p < 0,05, **, p < 0,01, ***, p < 0,001 für Unterschiede zwischen den Gruppen.

4. Follow-up nach 10 Jahren

Wir führten ein Telefongespräch mit jedem Familienangehörigen aus der Gießener Kohorte durch und befragten die Person nach ihrem körperlichen Empfinden und ob sich bei ihnen innerhalb dieser 10 Jahre eine pulmonale Hypertonie entwickelt hat. Von allen Familienangehörigen aus Gießen haben 2 Personen innerhalb dieses Zeitraums eine pulmonale Hypertonie entwickelt. Die spiroergometrischen Daten lieferten zu Studienbeginn folgende Werte:

4.1. Person 1, die eine PAH innerhalb von 10 Jahren entwickelte

4.1.1. Anthropometrische Daten

Größe	158
Gewicht	78
Alter	45
Geschlecht	weiblich
RRsys	140
RRdia	90
HF	90
BMI	31

Tab. 33: Anthropometrische Daten der 1. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine manifeste PAH entwickelte.

4.1.2. Spiroergometrische und echokardiographische Daten

	1. Screening/2. Screening 2008
Watt max	75/90
PeakVO ₂	12,9/12,8
peakVO ₂ %pred.	52,2/48
PetCO ₂ AT	38,07/33,10
VE/VCO ₂ AT	44,93/47
VO ₂ %AT	42,1/39,8
VO ₂ AT	10,4/10,7
SPAP in Ruhe	14
SPAP unter Hypoxie	73
SPAP unter maximaler Belastung	68
Ratio: sPAP _{max} /VO ₂ %pred.	1,3
O ₂ -Puls max	8,73/11,37

Tab. 34: Daten der Spiroergometrie und Echokardiographie der 1. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine manifeste PAH entwickelte.

In untenstehender Abbildung wurde die peakVO₂ mit dem berechneten Sollwert der Testperson und der Kontrollgruppe dargestellt. Die Patientin erreichte eine peakVO₂ von 12,9 ml/min/kg. Zu Beginn der Belastungsphase ist die Sauerstoffaufnahme ungefähr gleich, die Person, die im Laufe der Zeit eine PAH entwickelte, muss die Belastungsphase jedoch wesentlich früher abbrechen als die Kontrollgruppe und erreicht nur einen geringeren Prozentsatz ihres berechneten Sollwerts.

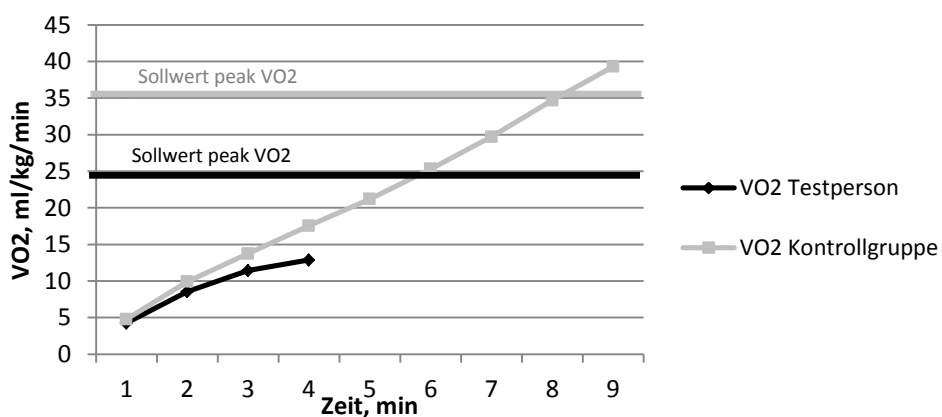


Abb. 27: Darstellung des VO₂ in ml/kg/min über die Zeit von Testperson 1, die eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eingezeichnet sind die berechneten Sollwerte für VO₂ von der Testperson und der Kontrollgruppe.

Die VO₂ an der anaeroben Schwelle unter 11 ml/min/kg gilt als negativer Parameter der Langzeitmortalität [96]. Laut K. Wasserman ist eine VO₂AT von < 40% des SollVO₂

ein sicherer Hinweis auf einen pathologischen Befund [57]. Die Probandin zeigte eine VO_2AT von 10,4 ml/kg/min und eine $\text{VO}_2\%\text{AT}$ von 42,1%. Bei der Testperson konnte demnach eine normwertige Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle detektiert werden.

Die Probandin erreichte einen maximalen Sauerstoffpuls von 8,73 ml/Schlag. Dies entspricht 80,4% ihres berechneten Sollwertes für den maximalen Sauerstoffpuls.

In Abbildung 28 wurde VE gegen VCO_2 ohne zeitlichen Bezug aufgetragen. Bei der Patientin wurde dabei ein VE/VCO_2 -Slope von 47 ermittelt. Dieser ist deutlich steiler als bei der Kontrollgruppe (VE/VCO_2 -Slope: 29). Bei Patienten mit PAH ist ein steiler Anstieg des VE/VCO_2 -Slopes typisch [21].

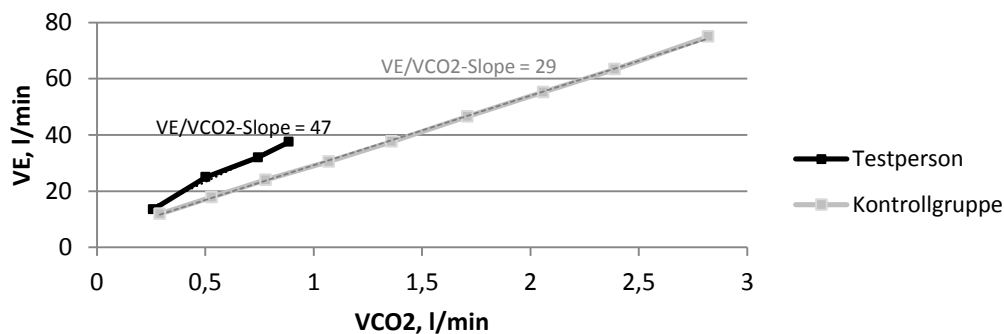


Abb. 28: Darstellung des VE/VCO_2 -Slope der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurde eine lineare Trendlinie zur Ermittlung des VE/VCO_2 -Slope in die Grafik eingefügt.

In Abbildung 29 wurde das VE/VCO_2 -Verhältnis im zeitlichen Verlauf dargestellt. Dabei konnte bei der Probandin ein VE/VCO_2 -Verhältnis an der anaeroben Schwelle von 44,93 ermittelt werden. Das Verhältnis von VE/VCO_2 ist konstant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Dies deutet auf eine charakteristische Veränderung im Gasaustausch bei Patienten mit PAH hin. Im Rahmen einer Frühdiagnostik der Erkrankung weckt ein VE/VCO_2 -Verhältnis an der anaeroben Schwelle von über 40 den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer PAH [13,90].

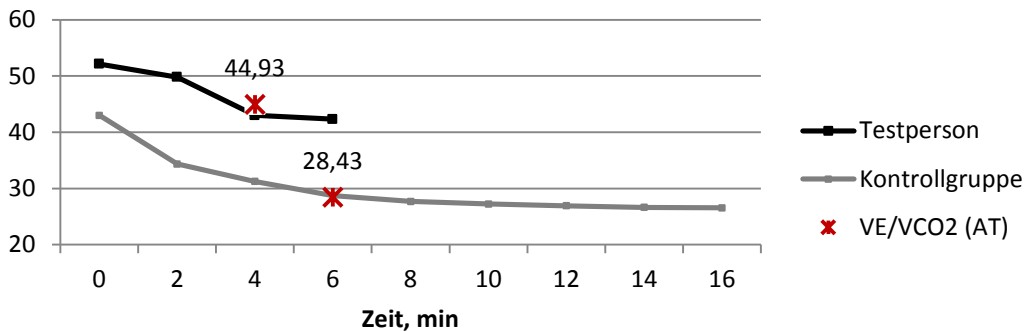


Abb. 29: Darstellung des VE/VCO₂-Verhältnisses im zeitlichen Verlauf der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Markiert wurde das VE/VCO₂-Verhältnis an der aeroben Schwelle.

Es zeigte sich in der spiroergometrischen Untersuchung der Testperson ein PetCO₂AT von 38,07 mmHg. Unter Belastung stieg der endexpiratorische Partialdruck für CO₂ und O₂ kontinuierlich an. Es konnte demnach kein charakteristischer Abfall des PetCO₂, wie es für Patienten mit PAH typisch wäre, festgestellt werden. Auch zeigt der Wert für PetCO₂ an der anaeroben Schwelle keine Pathologie. Einen dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer PAH hätte ein Wert von weniger als 30 mmHg geweckt.

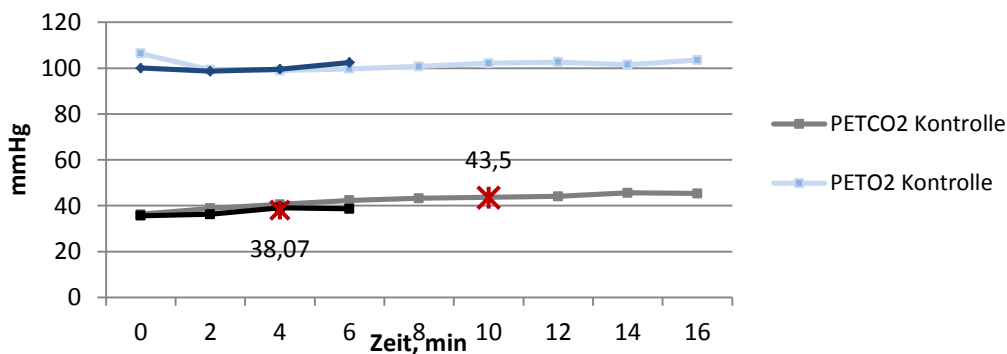


Abb. 30: Darstellung des PetCO₂ und PetO₂ im zeitlichen Verlauf der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Markiert wurde der PetCO₂ an der anaeroben Schwelle.

Eine Studie von Yasunobu et al. erkannte, dass im Verhältnis zum Schweregrad der PAH, PetCO₂ und VE/VCO₂ an der anaeroben Schwelle einen hyperbolischen Zusammenhang aufweisen [13]. Die Testperson zeigte vor 10 Jahren ein mögliches Vorliegen einer pulmonalen Vaskulopathie.

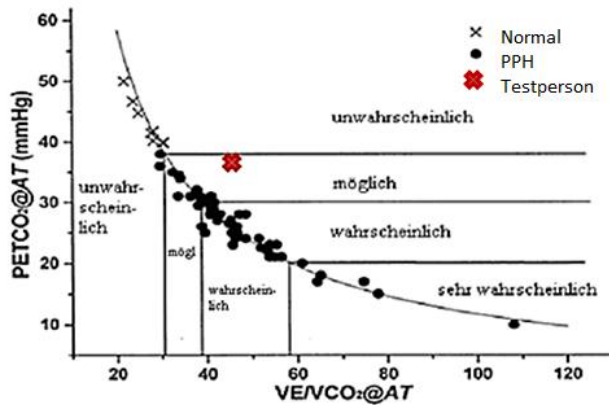


Abb. 31: Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Vaskulopathie. (modifiziert nach Yasunobu et al. [13])

Die Probandin erreichte 75 Watt während der Spiroergometrie. Laut den Richtlinien des American College of Sports Medicine hätte sie entsprechend ihrem Alter und ihrem Gewicht eine maximale Leistung von 140 Watt erreichen müssen [105]. Die Kontrollgruppe erlangte $167,22 \pm 31,56$ Watt.

Die Testperson zeigte vor 10 Jahren einen sPAP in Ruhe von 14 mmHg. Dieser liegt laut den festgelegten Grenzwerten der PH-Weltkonferenz von 2008 im Normbereich [46]. Unter Hypoxiebedingungen und unter maximaler körperlicher Belastung zeigte die Probandin schon damals erheblich erhöhte systolisch pulmonal-arterielle Drücke. Ein sPAP unter Belastung von 68 mmHg gilt laut den Leitlinien der Kölner Konsensus-Konferenz von 2010 als pathologisch [84].

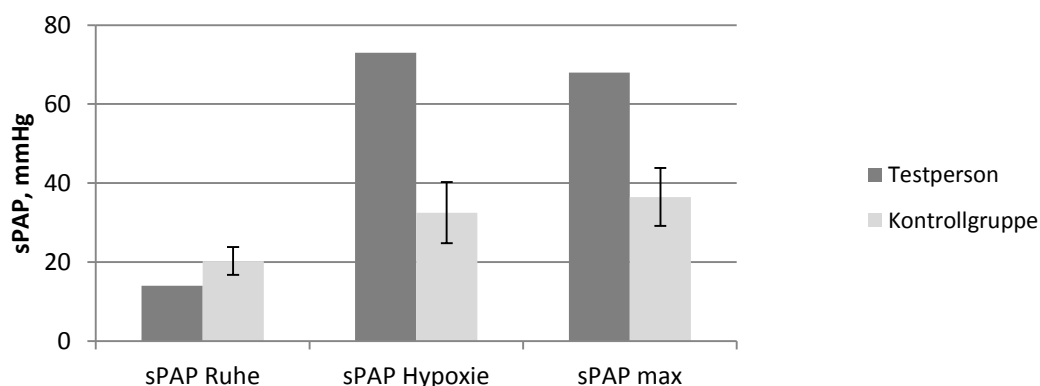


Abb. 32: sPAP in Ruhe, unter maximaler Belastung und unter Hypoxie bei der Testperson und der Kontrollgruppe. MW \pm SD.

Eine Ratio ($sPAP_{max}/VO_2\%pred.$) von $> 0,6$ gilt als Zeichen einer pulmonalen vaskulären Dysfunktion [85]. Die Patientin zeigte zum Zeitpunkt der Studie eine Ratio

von 1,3. Bei dieser Probandin konnte eine Mutation im BMPR2 Gen festgestellt werden.

Des Weiteren leidet die Patientin seit 1991 an rheumatoider Arthritis. 2010 wurde diese als Stadium IV klassifiziert. Man geht davon aus, dass pulmonale Manifestationen bei rheumatischen Erkrankungen entstehen können. Eine pulmonale Beteiligung bei RA wird auf über 50% der Fälle geschätzt [97].

Die Testperson befindet sich seitdem in unserer ambulanten Betreuung. Im März 2012 wurde zur weiteren Verlaufsbeurteilung ein Rechtsherzkatheter durchgeführt. Hier zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung 2007 eine leichte Verschlechterung der pulmonalen Hämodynamik. Es konnte ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck von 39 mmHg gemessen werden. Dies entspricht einem sPAP von 61 mmHg. Aktuell wird die Testperson mit einem Endothelin-Rezeptorantagonisten behandelt. Die Therapieerweiterung mit einem Phosphodiesterase-5-Hemmer wurde eingeleitet. Sie befindet sich aktuell in einem stabilen Allgemeinzustand und kommt regelmäßig zur Verlaufskontrolle in die Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie Gießen.

4.2. Person 2, die eine PAH innerhalb von 10 Jahren entwickelte

4.2.1. Anthropometrische Daten

Größe	162
Gewicht	78
Alter	52
Geschlecht	weiblich
RRsys	165
RRdia	83
HF	74
BMI	30

Tab. 35: Anthropometrische Daten der 2. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine manifeste PAH entwickelte.

4.2.2. Spiroergometrische und Echokardiographische Daten

Watt max	100
peakVO₂	18,8
peakVO₂%pred.	82,3
PetCO₂AT	35,58
VE/VCO₂AT	41,78
VO₂%AT	57,6
VO₂AT	13,12
SPAP in Ruhe	18
SPAP unter Hypoxie	41
SPAP unter maximaler Belastung	51
Ratio: sPAP_{max}/VO₂%pred.	0,62
O₂-Puls max	10,02

Tab. 36: Daten der Spiroergometrie und Echokardiographie der 2. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte.

In untenstehender Abbildung wurde die peak VO₂ mit dem berechneten Sollwert der Testperson und der Kontrollgruppe dargestellt. Die Patientin erreichte eine peakVO₂ von 18,8 ml/min/kg. Zu Beginn der Belastungsphase ist die Sauerstoffaufnahme ungefähr gleich, die Person, die im Laufe der Zeit eine PAH entwickelte, muss die Belastungsphase jedoch wesentlich früher abbrechen als die Kontrollgruppe und erreicht nur einen geringeren Prozentsatz ihres berechneten Sollwerts.

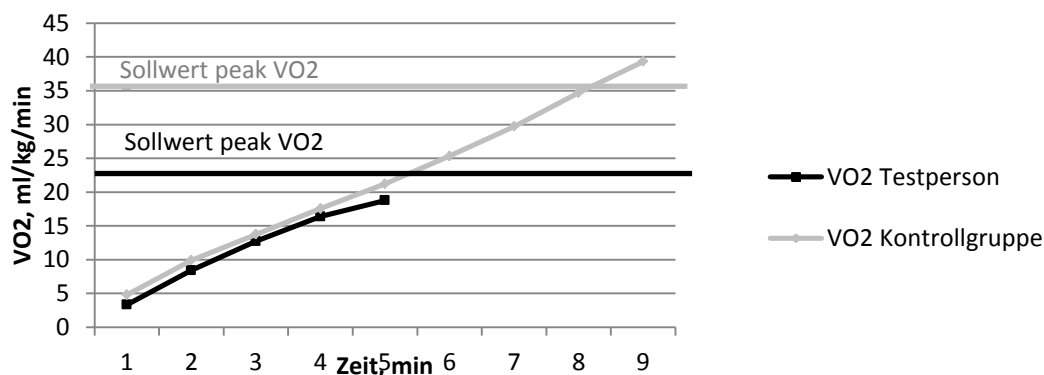


Abb. 33: Darstellung des VO₂ in ml/kg/min über die Zeit von Testperson 2, die eine PAH entwickelte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eingezeichnet sind die berechneten Sollwerte für VO₂ von der Testperson und der Kontrollgruppe.

Die VO₂ an der anaeroben Schwelle unter 11 ml/min/kg gilt als negativer Parameter der Langzeitmortalität [96]. Laut K. Wasserman ist eine VO₂AT von < 40% des SollVO₂ ein sicherer Hinweis auf einen pathologischen Befund [57]. Die Probandin zeigte eine

VO_2AT von 13,12 ml/kg/min und eine $\text{VO}_2\%\text{AT}$ von 57,6 %. Bei der Testperson konnte demnach eine normwertige Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle detektiert werden.

Die Probandin erreichte einen maximalen Sauerstoffpuls von 10,02 ml/Schlag. Dies entspricht 99,2% ihres berechneten Sollwertes für den maximalen Sauerstoffpuls.

In Abb. 34 wurde VE gegen VCO_2 ohne zeitlichen Bezug aufgetragen. Bei der Patientin wurde dabei ein VE/VCO_2 -Slope von 48 ermittelt. Dieser ist deutlich steiler als bei der Kontrollgruppe (VE/VCO_2 -Slope: 29). Bei Patienten mit PAH ist ein steiler Anstieg des VE/VCO_2 -Slopes typisch [21].

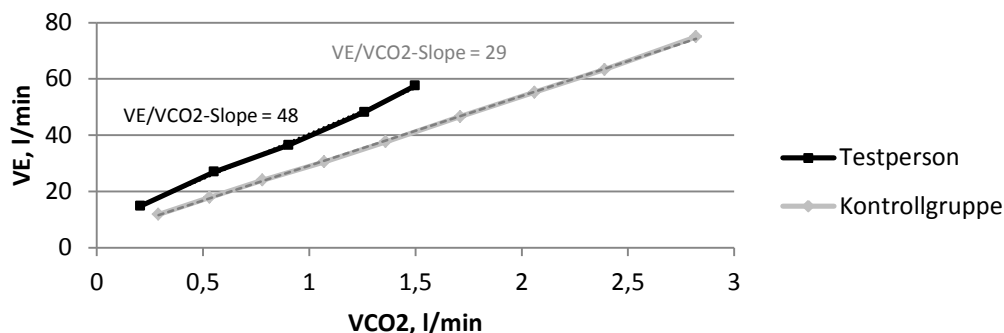


Abb. 34: Darstellung des VE/VCO_2 -Slope der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurde eine lineare Trendlinie zur Ermittlung des VE/VCO_2 -Slope in die Grafik eingefügt.

In Abb. 35 wurde das VE/VCO_2 -Verhältnis im zeitlichen Verlauf dargestellt. Dabei konnte bei der Probandin ein VE/VCO_2 -Verhältnis an der anaeroben Schwelle von 41,78 ermittelt werden. Das Verhältnis von VE/VCO_2 ist konstant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Dies deutet auf eine charakteristische Veränderung im Gasaustausch bei Patienten mit PAH hin. Im Rahmen einer Frühdiagnostik der Erkrankung weckt ein VE/VCO_2 -Verhältnis an der anaeroben Schwelle von über 40 den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer PAH [13,90].

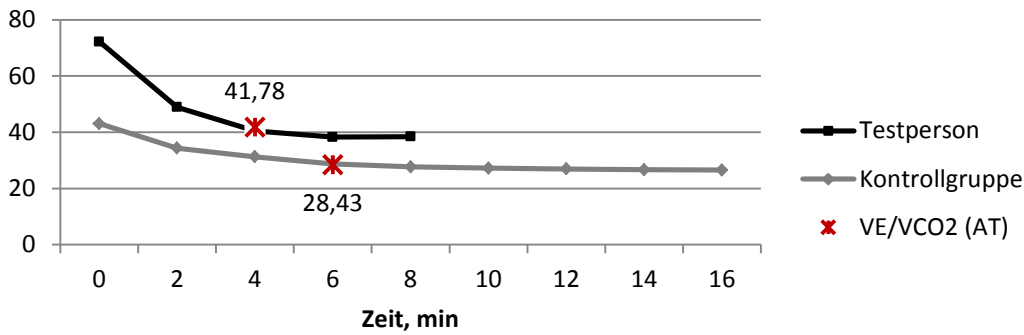


Abb. 35: Darstellung des VE/VCO₂-Verhältnisses im zeitlichen Verlauf der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Markiert wurde das VE/VCO₂-Verhältnis an der aeroben Schwelle.

Es zeigte sich in der spiroergometrischen Untersuchung der Testperson ein PetCO₂AT von 35,58 mmHg. Bei gesunden Personen steigt PetCO₂ unter Belastung bis zur AT kontinuierlich an und sinkt daraufhin bis zum Abbruch der Belastung stetig ab [90]. Unter Belastung stieg bei dieser Patientin der endexpiratorische Partialdruck für CO₂ und O₂ bis zur AT kontinuierlich an. Gegen Ende der Belastung fiel PetCO₂ gering ab. Ein Abfall des PetCO₂ bis zur AT, wie es für Patienten mit PAH typisch ist, konnte nicht festgestellt werden. Auch zeigt der Wert für PetCO₂ an der anaeroben Schwelle keine Pathologie. Einen dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer PAH hätte ein Wert von weniger als 30 mmHg geweckt.

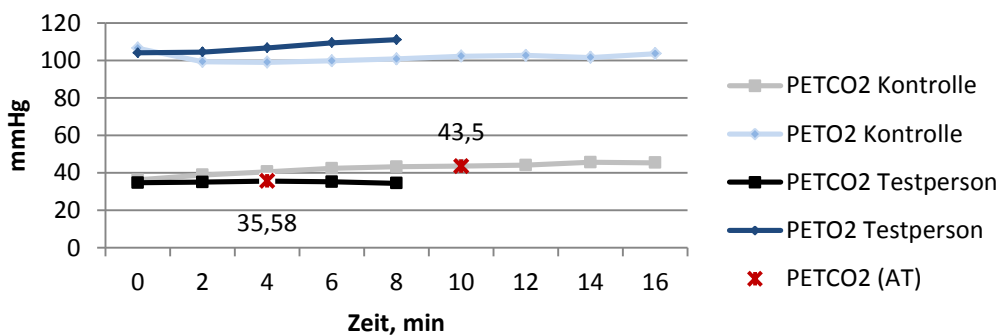


Abb. 36: Darstellung des PetCO₂ und PetO₂ im zeitlichen Verlauf der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Markiert wurde der PetCO₂ an der anaeroben Schwelle.

Die zweite Testperson zeigte vor 10 Jahren ein mögliches Vorliegen einer pulmonalen Vaskulopathie. In der untenstehenden Grafik wurde das Verhältnis von VE/VCO₂ an

der anaeroben Schwelle und der PetCO_2 an der anaeroben Schwelle gegeneinander aufgetragen und die Werte der Probandin markiert.

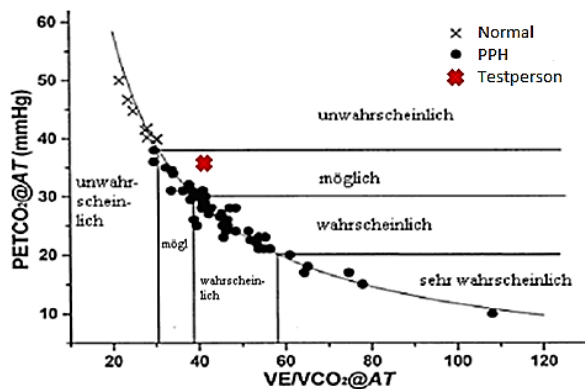


Abb. 37: Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Vaskulopathie. (modifiziert nach Yasunobu et al. [13])

Die Probandin erreichte 100 Watt während der Spiroergometrie. Laut den Richtlinien des American College of Sports Medicine hätte sie entsprechend ihrem Alter und ihrem Gewicht eine maximale Leistung von 135 Watt erreichen müssen [32]. Die Kontrollgruppe erlangte $167,22 \pm 31,56$ Watt. Die Testperson zeigte vor 10 Jahren einen sPAP in Ruhe von 18 mmHg. Dieser liegt laut den festgelegten Grenzwerten der PH-Weltkonferenz von 2008 im Normbereich [46]. Unter Hypoxiebedingungen wurde ein sPAP von 41 mmHg gemessen. Eine hypertensive pulmonale Reaktion wurde diagnostiziert, wenn der sPAP nach 120 Minuten Hypoxie auf ≥ 43 mmHg angestiegen war. Sie zeigte daher vor 10 Jahren keinen pathologischen Befund in Bezug auf den sPAP unter Hypoxie. Unter maximaler körperlicher Belastung zeigte die Probandin schon damals erheblich erhöhte systolisch pulmonal-arterielle Drücke. Ein sPAP unter Belastung von 51 mmHg gilt laut den Leitlinien der Kölner Konsensus – Konferenz von 2010 als pathologisch [84].

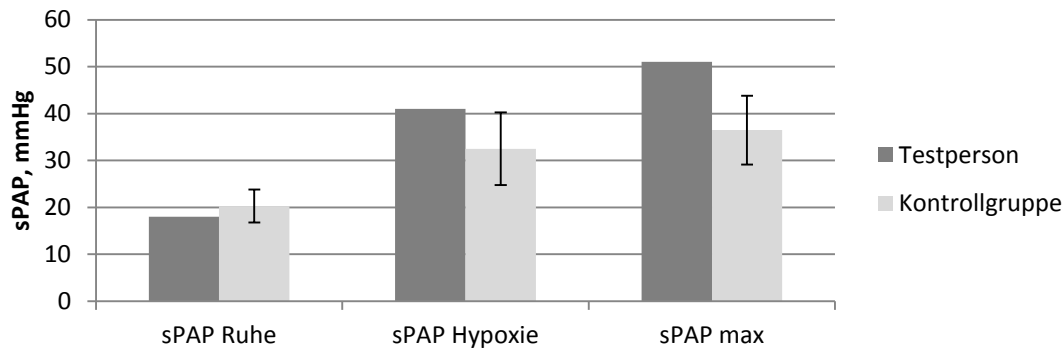


Abb. 38: sPAP in Ruhe, unter maximaler Belastung und unter Hypoxie bei der Testperson und der Kontrollgruppe. MW \pm SD.

Die Patientin erreichte zum Zeitpunkt der Studie eine $sPAP_{max}/VO_2\%pred.$ von 0,62. Dies deutete schon damals auf eine pulmonal-vaskuläre Dysfunktion hin [85]. Bei dieser Probandin konnte eine Mutation im BMPR2 Gen festgestellt werden. Im November 2011 wurde bei ihr eine PH diagnostiziert. Daraufhin luden wir ihre Tochter in unsere Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie in Gießen ein und führten bei ihr eine Spiroergometrie mit Echokardiographie durch. Es konnten bei ihr keine pathologischen Werte, die auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie hinweisen, festgestellt werden. In der Stressechokardiographie zeigte sich ein Anstieg des sPAP von 15 mmHg in Ruhe auf 28 mmHg unter Maximalbelastung bis 180 Watt.

5. Korrelationen

5.1. Korrelationen innerhalb der Familienangehörigen

5.1.1. Korrelationen des Atemäquivalents für CO_2

Das Atemäquivalent für CO_2 an der anaeroben Schwelle zeigt keine signifikante Korrelation mit $peakVO_2$ ($r = -0,27$) aber mit VO_2 an AT ($r = -0,56$; $r < 0,01$). Eine signifikant negative Korrelation zeigte sich zwischen $PetCO_2AT$ und VE/VCO_2AT ($r = -0,65$; $p < 0,01$). Das Atemäquivalent für O_2 an AT zeigte eine signifikante Korrelation mit VE/VCO_2AT ($r = 0,65$; $p < 0,01$).

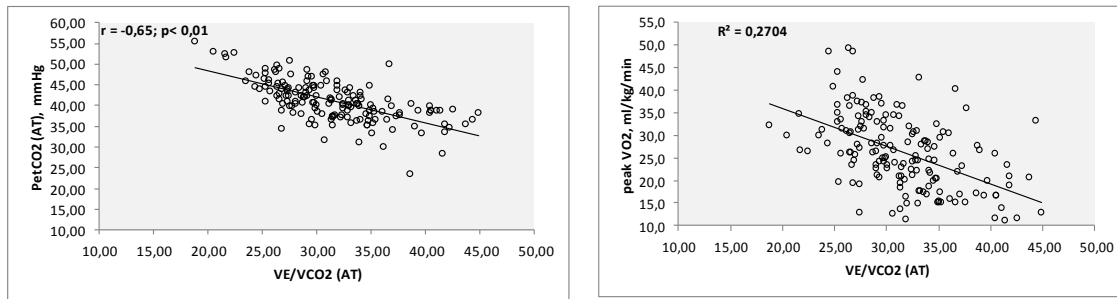


Abb. 39: Korrelation des Atemäquivalents für CO_2 an der anaeroben Schwelle ($\text{VE}/\text{VCO}_2\text{AT}$) mit dem endexpiratorischen Partialdruck für CO_2 , ebenfalls an der anaeroben Schwelle PetCO_2AT und dem peakVO_2 bei Verwandten von PAH-Patienten. r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{AT}$ mit PetCO_2AT .

5.1.2. Korrelation des systolisch pulmonal-arteriellen Druckes

In der Gruppe der Familienangehörigen zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem sPAP, der nach 120 Minuten Hypoxieexposition gemessen wurde, und dem sPAP, der unter maximaler körperlicher Belastung ermittelt werden konnte ($r = 0,55$; $p < 0,01$). Eine schwache positive Korrelation zeigte sich zwischen dem sPAP unter Hypoxie und dem gemessenen sPAP in Ruhe ($r = 0,39$; $p < 0,01$). Keine Korrelation bestand dagegen zwischen dem sPAP unter Belastung und dem sPAP in Ruhe ($r = 0,25$). Bei den Familienangehörigen korrelierte die peakVO_2 ($r = -0,44$; $p < 0,01$) und das $\text{VE}/\text{VO}_2\text{AT}$ ($r = 0,43$; $p < 0,01$) mit dem sPAP unter Hypoxie. Der sPAP in Ruhe bzw. unter Belastung korrelierte mit keinen weiteren Parametern der Spiroergometrie.

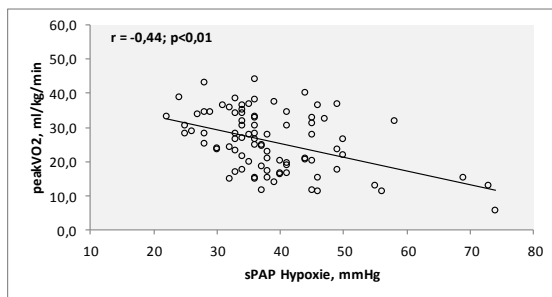


Abb. 40: Korrelation des sPAP nach 120 Minuten Hypoxie mit peakVO_2 (ml/kg/min) bei Verwandten von PAH-Patienten. r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation des sPAP Hypoxie mit peakVO_2 .

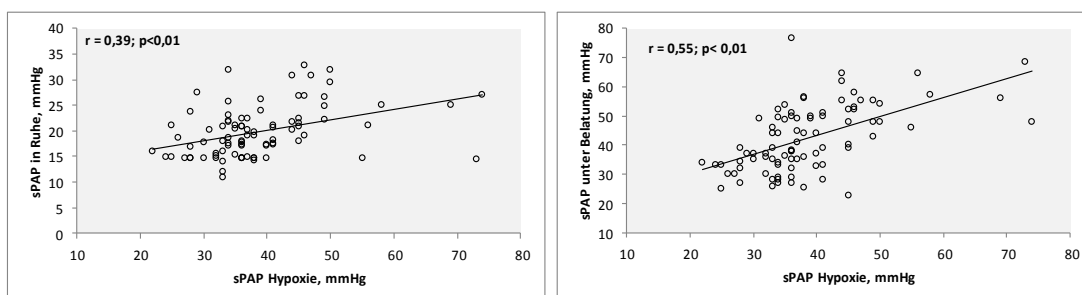


Abb. 41: Korrelation des sPAP nach 120 Minuten Hypoxie mit dem sPAP in Ruhe bzw. unter Belastung bei Verwandten von PAH-Patienten. r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation des sPAP Hypoxie mit beiden Parametern.

5.1.3. Korrelation der peakVO₂%pred.

Die peakVO₂%pred. zeigte eine gute signifikante Korrelation mit der VO₂%AT ($r = 0,50$; $p < 0,01$). VCO₂ max ($r = 0,41$; $p < 0,01$), VE max ($r = 0,41$; $p < 0,01$) und peakVO₂ ($r = 0,57$; $p < 0,01$) zeigten gute Korrelationen mit der peakVO₂%pred. Auch die Ratio (sPAP_{max}/VO₂%pred.) zeigte eine hohe Korrelation mit peakVO₂%pred. $r = -0,58$; $p < 0,01$).

5.1.4. Korrelationen mit der Ratio sPAP_{max}/VO₂%pred.

Signifikante Korrelationen mit der Ratio zeigten die peakVO₂ ($r = -0,50$; $p < 0,01$), peakVO₂%pred. ($r = -0,58$; $p < 0,01$), sPAP unter Hypoxie ($r = 0,56$; $p < 0,01$) und sPAP unter maximaler körperlicher Belastung ($r = 0,62$; $p < 0,01$).

5.2. Korrelationen innerhalb der Kontrollgruppe

5.2.1. Korrelationen des Atemäquivalents für CO₂

Das Atemäquivalent für CO₂ an der anaeroben Schwelle korrelierte signifikant mit VO₂ an AT ($r = -0,62$; $p < 0,01$). Eine signifikant negative Korrelation zeigte sich zwischen PetCO₂AT und VE/VCO₂AT ($r = -0,65$; $p < 0,01$). Das Atemäquivalent für O₂ an AT zeigte eine signifikante Korrelation mit VE/VCO₂AT ($r = -0,48$; $p < 0,01$). Eine gute Korrelation zeigte sich zwischen VO₂%AT und VE/VCO₂AT ($r = -0,47$; $p < 0,01$). Keine Korrelation konnte zwischen peakVO₂ und VE/VCO₂AT festgestellt werden.

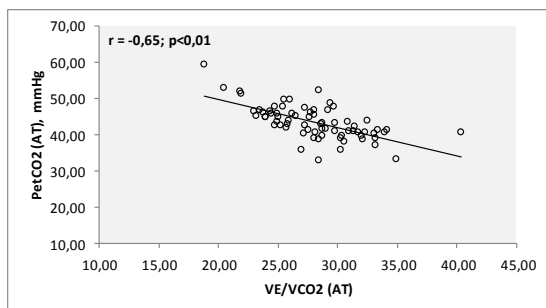


Abb. 42: Korrelation des Atemäquivalents für CO₂ an der anaeroben Schwelle (VE/VCO₂AT) mit endexpiratorischem Partialdruck für CO₂, ebenfalls an der anaeroben Schwelle PetCO₂AT. r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der VE/VCO₂AT mit PetCO₂AT und VO₂AT.

5.2.2. Korrelation des systolisch pulmonal-arteriellen Druckes (sPAP)

In der Gruppe der Familienangehörigen zeigte sich eine schwach positive Korrelation zwischen dem sPAP, der nach 120 Minuten Hypoxieexposition gemessen wurde, und dem sPAP, der unter maximaler körperlicher Belastung ermittelt werden konnte ($r = 0,37$; $p < 0,05$). Eine schwache positive Korrelation zeigte sich zwischen dem sPAP unter Hypoxie und dem gemessenen sPAP in Ruhe ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Keine Korrelation bestand dagegen zwischen dem sPAP unter Belastung und dem sPAP in Ruhe. In der Kontrollgruppe korrelierte, anders als in der Gruppe der Familienangehörigen, die peakVO_2 und das $\text{VE/VO}_2\text{AT}$ nicht signifikant mit dem sPAP unter Hypoxie. Der sPAP in Ruhe bzw. unter Belastung korrelierte mit keinen weiteren Parametern der Spiroergometrie.

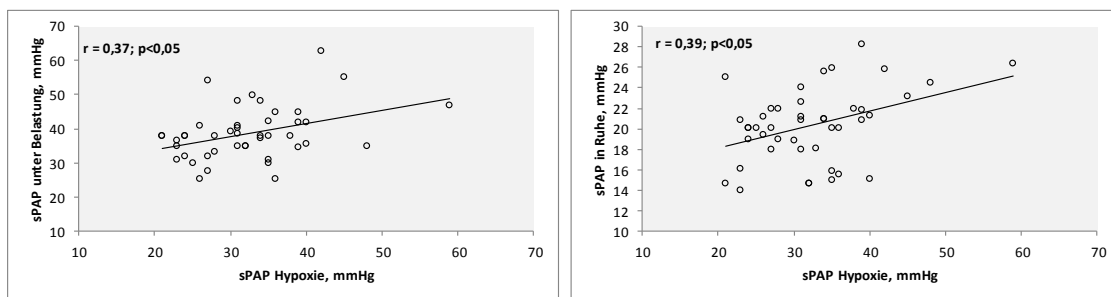


Abb. 43: Korrelation des sPAP nach 120 Minuten Hypoxie (mmHg) mit dem sPAP in Ruhe bzw. unter Belastung (mmHg) bei der Kontrollgruppe. r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau. Es zeigte sich eine schwach signifikante Korrelation des sPAP Hypoxie mit beiden Parametern.

5.2.3. Korrelation der $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$

Die $\text{peakVO}_2\%\text{pred}$ zeigte eine gute signifikante Korrelation mit der $\text{VO}_2\%\text{AT}$ ($r = 0,44$; $p < 0,01$). $\text{VCO}_2 \text{ max}$ ($r = 0,45$; $p < 0,01$), VE max ($r = 0,44$; $p < 0,01$) und peakVO_2 ($r = 0,74$; $p < 0,01$) zeigten gute Korrelationen mit der $\text{peakVO}_2\%\text{pred}$. Auch die Ratio zeigte eine Korrelation mit $\text{peakVO}_2\%\text{pred}$. ($r = -0,58$; $p < 0,01$).

5.2.4. Korrelationen mit der Ratio: $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\%\text{pred.}$

Signifikante Korrelationen mit der Ratio zeigten die peakVO_2 ($r = -0,47$; $p < 0,01$), $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$ ($r = -0,58$; $p < 0,01$), und sPAP unter maximaler körperlicher Belastung ($r = 0,63$; $p < 0,01$). Keine Korrelation zeigte sich im Gegensatz zur Gruppe der Familienangehörigen zwischen der Ratio und dem sPAP unter Hypoxie.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer multizentrischen Analyse Daten von insgesamt 174 Familienangehörigen von PAH Patienten und 75 Kontrollpersonen untersucht. Es wurden Befunde aus der Spiroergometrie und der Belastungsechokardiographie erhoben. Darüber hinaus wurde bei der Studienpopulation aus Gießen ein aus einem Telefonat bestehendes Follow-up nach 10 Jahren durchgeführt. Mein Hauptaugenmerk galt bei der Auswertung der Untersuchungsergebnisse insbesondere:

- den typisch bei PAH veränderten Werten in der Spiroergometrie
- dem sPAP unter Belastung und Hypoxie

in den einzelnen Kollektiven, um daraus Rückschlüsse für die Möglichkeit einer nicht-invasiven Untersuchung der pulmonalen Zirkulation während Belastung als Screeninguntersuchung bei Familienangehörigen von PAH-Patienten ziehen zu können.

6.1. Basisdatenauswertung

Das durchschnittliche Alter aller Probanden (Familienangehörige und Kontrollgruppe) lag bei der Studienpopulation bei 34 Jahren. Die Teilnehmer aus der Gruppe der Familienangehörigen waren im Durchschnitt 35,5 Jahre alt. Die Kontrollgruppe hingegen etwas jünger (31,9 Jahre). Im Vergleich mit anderen Studien gehören unsere Probanden einer jungen Altersklasse an. Bei einer Studie von Dumitrescu et al. in der Patienten mit systemischer Sklerose untersucht wurden lag ein Durchschnittsalter von 48 Jahren vor (Dumitrescu et al. 2010). In einer weiteren Studie mit an Sklerose erkrankten Patienten lag das mittlere Alter bei 54 Jahren (Reichenberger et al. 2009). Die Kontrollgruppe bei Woods et al. war deutlich älter als die Kontrollgruppe in dieser Studie. Das Durchschnittsalter lag bei 51 Jahren. Die untersuchten Patienten mit PAH waren durchschnittlich 50 Jahre alt (Woods et al. 2012). Im Schnitt waren alle Probanden bei Tolle et al. 55 Jahre alt. Die Personen ohne PAH waren 46 Jahre alt, die Probanden mit belastungsinduzierter PAH waren ebenso wie die Patienten mit PAH

bereits in Ruhe durchschnittlich 59 Jahre alt (Tolle et al. 2010). Die Gruppe mit PPH Patienten war in der Studie von Yasunobu et al. im Mittel 43,5 Jahre alt, wogegen die Kontrollgruppe mit 39,9 Jahren etwas jünger war (Yasunobu et al. 2005). Die untersuchten Patienten mit Sklerodermie waren in der Studie von Alkotob et al. im Schnitt 51 Jahre alt. Eine Kontrollgruppe wurde in dieser Studie nicht untersucht (Alkotob et al. 2006). Das Durchschnittsalter bei den durch Markowitz et al. untersuchten Probanden lag bei 57 Jahren (Markowitz et al. 2004). Die Kontrollgruppe und die Gruppe mit PPH Patienten waren in der Studie von Sun et al. durchschnittlich 42 Jahre alt (Sun et al. 2001). Die Kontrollgruppe sowie die Gruppe mit PPH Patienten, in der Arbeit von Riley et al., waren durchschnittlich 34 und 35 Jahre alt (Riley et al. 2000). In der vorliegenden Studie lag das Alter der Familienangehörigen bei 35,5 Jahren und somit zwischen den untersuchten Familienangehörigen in den Studien von Grünig et al. 2000 und 2009, die im Mittel zwischen 29 und 37 Jahre alt waren.

Es zeigte sich eine deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts in den gesichteten Studien. Bei Riley et al. überwog sowohl in der Kontrollgruppe (m/w; 3/6) als auch in der Gruppe der PPH Patienten der Frauenanteil (m/w; 3/6). Bei Dumitrescu et al. überwog in der Studienpopulation aus Patienten mit Sklerodermie ebenso das weibliche Geschlecht (m/w; 5/25). In der Studie von Reichenberger et al. (m/w; 2/31) und Miyamoto et al. (m/w; 13/30) waren die Frauen ebenso in der Mehrheit. Bei Sun et al. war sowohl in der Gruppe der PPH Patienten als auch in der Kontrollgruppe der Frauenanteil größer (m/w; 6/47). Bei Yasunobu et al. waren in der Gruppe der PPH Patienten 7 Männer und 45 Frauen. In der Kontrollgruppe waren ebenfalls mehr Frauen beteiligt (m/w; 3/6). Auch in der großen Studie von Tolle et al. überwog insgesamt der Frauenanteil („normal“ reagierende Personen: 68,8 % Frauen, Personen mit belastungsinduzierter PAH: 65,8 % Frauen, Gruppe mit PAH in Ruhe: 46,7% Frauen). Auch in dieser Studie überwog der Frauenanteil aller Probanden (Familienangehörige: m/w; 68/106, Kontrollgruppe: m/w; 34/41). Dies ist vereinbar mit dem insgesamt größeren Frauenanteil in der PH-Population [5].

6.2. Aktuelle Studienlage, aktueller Stand der Spiroergometrie als Screeningmethode

Bei Patienten mit Sklerodermie konnte in einer Studie von Alkoto et al. festgestellt werden, dass ein Anstieg des sPAP unter Belastung mit der Entstehung einer PAH assoziiert war [146]. In einer Studie von Grünig et al. konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Echokardiographie unter Belastung mit einer Sensitivität von 87,5% und einer Spezifität von 100% in zwei großen Familien mit FPAH die Personen identifiziert werden können, die Träger des PPH Gens waren [20]. Eine große multizentrische Studie untersuchte 291 Verwandte von 109 PAH Patienten und 191 Kontrollpersonen. Es konnte ein signifikant höherer sPAP unter Belastung und unter Hypoxieexposition bei Verwandten von PAH im Gegensatz zur Kontrollgruppe ermittelt werden. Den größten Anteil in der Gruppe der Personen, die hypertensiv reagierten, stellten die Personen mit einer Mutation im BMPR2-Gen [83]. In der vorliegenden Arbeit zeigten von den 6 Personen mit einer Mutation im BMPR2-Gen drei eine hypertensive Reaktion bezüglich des sPAP. Diese beiden Feststellungen führen zu der Annahme, dass eine Echokardiographie unter Belastung mit Bestimmung des sPAP als Screeninguntersuchung für Verwandte von FPAH Patienten dienen kann. Grünig et al. empfehlen, dass allen erstgradigen Familienangehörigen von PAH Patienten eine Untersuchung mit dem SE angeboten werden sollte, auch wenn der sPAP in Ruhe normale Werte zeigte [20].

Der Ertrag von Vorsorgeuntersuchungen hängt jedoch nicht nur von der Sensitivität und der Spezifität des eingesetzten Tests ab, sondern auch von der Krankheitsprävalenz in der Studienpopulation. Falsch-positive Testergebnisse werden umso häufiger, wenn die Prävalenz der Erkrankung gering ist [22]. Dies ist zum Bsp. beim Screening der asymptomatischen Familienmitglieder von Patienten mit PAH zu beachten. Die Echokardiographie kann den sPAP bei Patienten mit schwerer PH unterschätzen [163] und den sPAP in Populationen mit Personen, die überwiegend normale Drücke aufweisen, überschätzen [82]. Es muss daher berücksichtigt werden, dass die dopplersonographische Abschätzung des sPAP ungenau sein kann [100,131]. Gut kompensierte Formen der PAH oder sehr milde Formen davon können mit der Echokardiographie übersehen werden [5]. Galie et al. merken an, dass die

Echokardiographie in Ruhe als Screeningverfahren für milde, asymptomatische Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PAH eher ungeeignet ist [107].

Die Spiroergometrie hat durch die Erfassung von Atemeffizienz und Gasaustausch unter Belastung eine hohe Sensitivität für Störungen der pulmonalen Perfusion. Dies konnte bereits für Patienten mit PAH gezeigt werden [13,94]. Tolle et al. fanden heraus, dass PAH, die erst unter Belastung induziert werden kann, eine frühe Entwicklung einer PAH darstellen könnte [142]. Sie halten deswegen Screeninguntersuchungen unter Belastung für eine Möglichkeit, ein frühes Eingreifen in den Krankheitsverlauf erreichen zu können, indem diese Patienten herausgefiltert werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass in der Studie von Tolle et al. 90% der untersuchten Personen bereits unklare Belastungsintoleranz aufwiesen. Es bleibt daher unklar, inwieweit Belastungsuntersuchungen wie die Spiroergometrie von asymptomatischen Personen mit pulmonal-vaskulären Erkrankungen sicher identifiziert werden können. Einige Studien konnten typische Veränderungen bei Patienten mit manifester PAH in der Spiroergometrie feststellen.

In untenstehender Tabelle sind wichtige Studien aufgelistet, die Personen mit pulmonaler Hypertonie in Bezug zu ihrer Reaktion unter Belastung mit gesunden Personen verglichen. Hierbei konnten für PH typische Parameter gefunden werden. Für die Leistungseinschränkung der PH ist neben der Dysfunktion des rechten Ventrikels besonders ein eingeschränkter Sauerstofftransport sowie ein Ventilations-/Perfusionsmissverhältnis in der Lunge verantwortlich. Der eingeschränkte Sauerstofftransport zeigt sich in der Spiroergometrie unter anderem besonders durch eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme (peakVO_2) und durch eine reduzierte anaerobe Schwelle. Das pathologische Verhältnis von Ventilation zu Perfusion führt zu einer reduzierten Atemeffizienz unter Belastung, welches in der Spiroergometrie durch ein erhöhtes Verhältnis von VE und CO_2 -Abgabe an der anaeroben Schwelle ($\text{VE/VCO}_2\text{AT}$) charakterisiert ist [159]. Auch ist ein niedriger endexpiratorischer CO_2 Partialdruck an der AT (PetCO_2AT) typisch [138]. Bei Patienten mit PAH wurde ein Grenzwert für $\text{VE/VCO}_2 > 40$ mmHg und ein $\text{PetCO}_2 < 30$ mmHg jeweils an der anaeroben Schwelle postuliert [13]. Zu beachten ist dabei, dass die Personen, für die

diese Grenzwerte festgelegt wurden, bereits unter unklarer Dyspnoe litten. Jedoch klagte keiner der Familienangehörigen der vorliegenden Studie über Dyspnoe.

Insgesamt zeigten die Personen mit PAH in den unten dargestellten Studien alle höhere Werte für $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{AT}$ als die Familienangehörigen meiner Studie. Niedrigere Werte für PetCO_2AT konnten bei den erkrankten Personen in den Studien gegenüber unseren Verwandten von PAH-Patienten festgestellt werden. Die Angehörigen zeigten höhere Werte für peakVO_2 als die Patienten in den Studien. Diese Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass die Personen mit PH in den beschriebenen Arbeiten von anderen Autoren alle bereits an einer manifesten PH litten. Die Verwandten der Indexpatienten in der vorliegenden Arbeit fühlten sich gesund und zeigten keinerlei klinische Beschwerden.

Es muss gesagt werden, dass die oben genannten Veränderungen in der Spiroergometrie nicht alleine bei PAH auftreten sondern auch bei anderen Erkrankungen wie COPD, interstitielle Lungenerkrankungen und Linksherzinsuffizienz unterschiedlicher Genese beobachtet werden können. Dennoch verstärken die einheitlichen Ergebnisse der unterschiedlichen Studien in Bezug auf die abnormalen Werte in der Spiroergometrie bei Patienten mit PAH deren Aussagekraft.

Studie	PH-Gruppe n	Kontrolle n	Alter	Belastung Watt/min	peakVO ₂ , ml/kg/min	peakVO ₂ % pred.	VE/VCO ₂ (AT)	PetCO ₂ (AT)	Watt max	HF max
D'Alonzo 1987	11	11	43	20	13	40				148
					28	88				180
Miyamoto 2000	43	16	37	15	13		43 (Slope)			
					36		25			
Riley 2000	9	9	35	PH: 5/10 Kontrolle: 20	14		46	31	61	163
			34		37		30	44	212	
Sun 2001	53	20	42	5-15	12	44	50			135
					30	101	29			
Sun 2002	68	20	41	5-15		44				
			42			104				
Yasunobu 2005	52	9	44	5-15		71/56/43/26 ¥	35/42/45/ 67¥	33/28/26/ 18¥		
			40			93	27	42		
Wensel 2002	226		49	Laufband & Fahrrad:16	12,9	50,3	47	23,1		132
Woods 2011	40	25	50	Submax. Belastung			42 (max)	31 (max)		118
			51				33 (max)	39 (max)		113
Tolle 2008	78 BIPH	16	BIPH: 59	6,25-25	BIPH:1284*	BIPH:67	BIPH: 38		BIPH: 90	
			PH Ruhe:59		PH Ruhe:1127*	PH Ruhe:56	PH Ruhe:43		PH Ruhe: 70	
	15 PH Ruhe		46		2022*	92	36		156	
Eigene Studie	Familie: 174	75	35	25W/2min	26	79	32	41	133	154
			32		33	93	28	43	167	165

	Personen mit PH/ Familienangehörige
	Kontrollgruppe

Tab. 37: Übersicht der aktuellen Studien: Spiroergometrie bei Personen mit PH/Familienangehörige und Kontrollpersonen.n = Anzahl, Alter in Jahren, PetCO₂ AT in mmHg, Herzfrequenz in Schläge/min. BIPH: belastungsinduzierte PH. PH Ruhe = hypertensiver sPAP bereits in Ruhe, * = ml/min, ¥ = Patienten eingeteilt nach Schweregrad der PH: mild/moderat/schwer/sehr schwer [149,150,137,138,151,13,8,156,142].

Die aktuelle Studienlage für asymptomatische Personen mit einer höheren Gefährdung für die Entwicklung einer PAH, die eine Spiroergometrie durchliefen, ist sehr spärlich. Es wurde bisher noch nicht untersucht, ob asymptomatische Verwandte von FPAH Patienten in der Spiroergometrie anders reagieren als Personen ohne Risiko für die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Für Patienten mit systemischer Sklerodermie wurden bereits die Spiroergometrie und die Belastungsechokardiographie als nicht-invasive Methoden zur Ermittlung von pulmonal-vaskulären Dysfunktionen durchgeführt [157,94].

Bei Patienten mit hohem Risiko für die Ausbildung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie wie bei Patienten mit systemischer Sklerodermie kann die Spiroergometrie wertvolle Hinweise zur Früherkennung einer PAH liefern [94]. Dumitrescu et al. geht davon aus, dass abnormale Werte des Gasaustausches als eine frühe Abnormität der PH in der Spiroergometrie dargestellt werden können [94]. Schlussfolgerung der Studie ist, dass die Spiroergometrie helfen könnte, frühe Störungen der pulmonalen Vaskulopathie bei Personen mit Sklerose aufzudecken und damit frühzeitig in die Entstehung einer PAH eingreifen zu können. Sie zeigten, dass Sklerodermie-Patienten mit pulmonaler Vaskulopathie eine niedrigere peakVO_2 und eine niedrigere AT sowie höhere $\text{VE/VCO}_2\text{AT}$ und abnehmende PetCO_2 Werte zeigten als die Gruppe, die eine normale Belastungskapazität aufzeigte. Morelli et al. fanden eine Belastungsintoleranz bei Patienten mit Sklerodermie. Sklerodermie-Patienten mit erhöhtem sPAP zeigten signifikant reduzierte VO_2max und VO_2AT im Vergleich zur Gruppe mit normalem sPAP [162]. Sie zeigten demnach, dass Patienten mit systemischer Sklerose und PH abnormale Spiroergometriewerte vorzeigen im Gegenzug zu Sklerodermie Patienten ohne PH. Morelli et al. unterstützt mit dieser Aussage die Wichtigkeit der Spiroergometrie als Screeningmöglichkeit bei Patienten mit Sklerodermie auf PH. Alle drei Studien zeigen, dass Spiroergometrie uns erlaubt, quantitative Anomalitäten des Gasaustausches unter Belastung zu identifizieren [94,160,162]. Reichenberger et al. untersuchten zwischen 2005 und 2007 68 Patienten mit gesicherter Sklerodermie mittels Belastungs-Echokardiographie. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die nicht-invasive Beurteilung der pulmonalen Zirkulation während Belastung frühe pulmonal-vaskulären Dysfunktionen bei Sklerodermie Patienten entdecken kann. Ihrer Meinung nach können bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn die Beurteilung des sPAP in Bezug auf die individuelle körperliche Belastbarkeit bewertet wird [85]. Es scheint daher angemessen, Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PH mit der Spiroergometrie zu überwachen, um frühe Schäden der Lungenstrombahn zu entdecken. Dass die Spiroergometrie als Screeningmethode bei Sklerodermiepatienten eine Rolle spielen könnte zeigten die oben genannten Studien. Als Screeningmethode bei Familienangehörigen von PAH Patienten liegen in der aktuellen Literatur noch keine Ergebnisse vor. Es konnte in der Arbeit gezeigt werden, dass die Gruppe der Familienangehörigen signifikante Unterschiede bezüglich der Watt max, O_2 -Puls max,

peakVO₂%pred., VE/VCO₂AT, PetCO₂AT, peakVO₂ und VO₂AT im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigt. Die Spiroergometrie als Screeningmethode sollte bei erst-/zweitgradigen Verwandten von PAH Patienten, wie schon bei Sklerodermiepatienten beschrieben, als Möglichkeit in der Frühdiagnostik einer pulmonalen Vaskulopathie in Betracht gezogen werden.

Es konnten folgende Werte verglichen werden:

	Verwandte von FPAH Patienten, eigene Studie	Sklerodermiepatienten, Dumitrescu 2010	Sklerodermiepatienten, Morelli 2000
Anzahl, n	174	11	18
peakVO ₂ % pred.	78,63±18,22 ¥	48,8±12,0 *	52±13
VE/VCO ₂ AT	31,72±5,71 ¥	39,2±8,3 *	-
PetCO ₂ AT (mmHg)	41,05±4,96 ¥	31,0±2,5 *	-
peakVO ₂ (ml/kg(min)	26,02±8,53 ¥	-	11,5±3 £
VO ₂ AT	16,00±7,73 ¥	-	8,7±2,4 £

Tab. 38: Aktuelle Studien: Spiroergometrie bei Patienten mit Sklerodermie. ¥ = <0,001, Gruppe der Familienangehörigen zur Kontrollgruppe. Messwerte der Spiroergometrie von asymptomatischen Patienten mit Sklerodermie und pulmonaler Vaskulopathie: * = p <0,001, Gruppe mit normaler Reaktion unter Belastung vs. Gruppe mit pulmonaler Vaskulopathie. £ = p<0,05, Sklerodermiepatienten mit PH vs. ohne PH [94,162].

6.3. Ist die Spiroergometrie geeignet, um milde Formen der PAH zu entdecken?

Viele Studien konnten zeigen, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie typische pathologische Parameter in der Spiroergometrie zeigen. Diese untersuchten Personen befanden sich jedoch alle bereits in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (NYHA II-IV) [137, 8,150,151]. Damit die Spiroergometrie als Screeningverfahren für Verwandte von PAH Patienten einsetzbar ist, muss es möglich sein, durch bestimmte Werte unter Belastung auch Personen mit milden Formen der PAH zu identifizieren. Hierzu teilte Sun XG et al. die Patienten mit PPH in 4 Gruppen, je nach Schwere der Erkrankung, ein. Diese wurde mit Hilfe der peakVO₂%pred. festgelegt, da die NYHA Klasse gut mit peakVO₂%pred. korreliert [138]. Unter Verwendung dieser Methode gibt es weder eine Überlappung in Bezug auf die Schlüsselparameter der aeroben Funktion (peakVO₂) noch in der ventilatorischen Effizienz (VE/VCO₂AT), wenn die Kontrollgruppe und die Patienten mit geringer Schwere der PH verglichen werden. Woods et al. teilte Patienten mit PH in 5 Gruppen, je nach Schweregrad der Erkrankung, ein [158]. Personen mit

einem $VE/VCO_2 < 33$ und einem $PetCO_2$ von > 37 mmHg galten als normal. Eine milde Form der PH wurde bei einer VE/VCO_2 zwischen 33-38,9 und einem $PetCO_2$ zwischen 32-36,9 mmHg diagnostiziert. Hierbei muss beachtet werden, dass die Personen in der beschriebenen Studie unter submaximaler Belastung untersucht wurden. Die angegebenen Daten wurden also nicht, wie in der vorliegenden Arbeit, an der AT bestimmt, sondern in den letzten Sekunden der Belastung. Woods et al. konnte zeigen, dass unter submaximaler Belastung gesunde Personen von Patienten mit PAH unterschieden werden konnten. Das Atemäquivalent für CO_2 und $PetCO_2$ unter submaximaler Belastung zeigten besonders signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit PAH im NYHA Stadium I/II. Man kann also davon ausgehen, dass mit den oben beschriebenen Parametern auch milde Formen der PAH erkannt werden können. Die genauen Werte können nicht exakt mit den Werten der vorliegenden Arbeit verglichen werden, da die Probanden unter maximaler Belastung untersucht wurden, und ich den Schwerpunkt auf die Betrachtung der Parameter an der anaeroben Schwelle legte. Jedoch zeigten in dieser Arbeit Familienangehörige von PAH-Patienten ebenfalls typische Veränderungen in der VE/VCO_2AT und $PetCO_2AT$ im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden sich demnach signifikant erniedrigte $PetCO_2$ Werte an AT im Vergleich zur den Familienangehörigen ($p < 0,001$). Das Atemäquivalent für CO_2 an der anaeroben Schwelle zeigte signifikant höhere Werte in der Gruppe der Verwandten ($p < 0,001$). VE/VCO_2 und $PetCO_2$ unter maximaler Belastung zeigte zwischen den Familienangehörigen mit bzw. ohne hypertensivem sPAP keine signifikanten Unterschiede.

Tolle et al. untersuchte 406 Patienten unter Belastung [142]. Diese teilte er in 3 Gruppen ein: Personen mit pathologischem PAP bereits in Ruhe, Personen mit hypertensivem PAP erst unter Belastung und normal reagierende Personen. Er geht davon aus, dass Personen, die erst unter Belastung einen pathologischen PAP zeigen, sich in einer frühen Phase der PAH befinden. Die Personen mit belastungsinduzierter PAH zeigten in Ruhe einen mPAP von $18,6 \pm 3,2$ mmHg und einen mPAP unter maximaler Belastung von $36,6 \pm 5,7$ mmHg. Sie zeigten eine signifikant niedrigere maximale Belastungsstufe als die Normalen ($90,3 \pm 41,7$ Watt vs. $155,5 \pm 43,1$ Watt; $p < 0,05$). Auch die Familienangehörigen der vorliegenden Arbeit erreichten signifikant

niedrigere Belastungsstufen als die Kontrollgruppe ($133,33 \pm 42,53$ Watt vs. $167,22 \pm 31,56$ Watt; $p < 0,001$). Besonders in Hinblick auf die $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$ konnten bei Tolle et al. signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit belastungsinduzierter PAH und der Kontrollgruppe gefunden werden ($66,5 \pm 16,3\%$ vs. $91,7 \pm 13,7\%$; $p < 0,05$). Das Gleiche konnte in dieser Arbeit beobachtet werden. Die Familienangehörigen zeigten signifikant niedrigere Werte für $\text{VO}_2\text{peak}\%\text{pred.}$ als die Kontrollgruppe ($78,63 \pm 18,22\%$ vs. $92,85 \pm 16,28\%$; $p < 0,001$). Auch die Familienangehörigen der vorliegenden Studie, die eine hypertensive Reaktion unter Belastung bzw. unter Hypoxie zeigten, erreichten eine niedrigere peakVO_2 als die Familienangehörigen mit normalem Anstieg des sPAP ($23,15 \pm 9,01$ vs. $27,39 \pm 7,98$; $p < 0,01$). Kein signifikanter Unterschied konnte bei uns bezüglich der maximalen Belastungsstufe zwischen hypertensiv reagierenden und normal reagierenden Familienangehörigen gefunden werden. Anders als bei Woods et al. konnte bei der Studie von Tolle et al. kein signifikant höheres VE/VCO_2 an der anaeroben Schwelle bei Personen mit belastungsinduzierter PAH im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden [142,158]. Nur die Patienten mit pathologischen Werten für PAP bereits in Ruhe zeigten die typischen Veränderungen der ventilatorischen Effizienz für PAH. In der vorliegenden Studie zeigten die Familienangehörigen von PAH Patienten jedoch signifikante Unterschiede im $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{AT}$ zur Kontrollgruppe ($31,72 \pm 5,71$ vs. $28,43 \pm 4,77$; $p < 0,001$). Auch die Gruppe der Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion zeigte in dieser Arbeit ein signifikant höheres Atemäquivalent für CO_2 an der anaeroben Schwelle als die Angehörigen mit normalem sPAP unter Belastung ($32,57 \pm 5,34$ vs. $31,05 \pm 4,95$; $p < 0,05$). Die Ergebnisse von Woods und Tolle et al. zeigen, dass ein alleiniger Parameter in der Spiroergometrie nicht ausreicht, um Personen mit milden Formen der PAH zu identifizieren. Deuten jedoch alle typischen Messwerte für PAH in die gleiche Richtung, kann man davon ausgehen, dass milde Formen einer pulmonal-vaskulären Dysfunktion durch Spiroergometrie erkannt werden können.

Schwaiblmair et al. führte eine Studie mit 53 Patienten durch, die eine sogenannten “borderline PAH“ aufwiesen [147]. Es wurde bei ihnen ein mPAP in Ruhe von 21-24 mmHg gefunden. Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Eine mit belastungsinduzierter PAH (Anstieg des mPAP ≥ 35 mmHg) und eine Gruppe, deren Werte < 35 mmHg blieben. Es wurden nun die Ergebnisse der Spiroergometrie

verglichen. Die Gruppe mit belastungsinduzierter PAH zeigte im Vergleich zur Gruppe ohne pathologischen Anstieg des mPAP eine signifikant niedrigere peakVO₂ und schlechtere Atemeffizienz als die Gruppe ohne Anstieg des mPAP. Diese Ergebnisse spiegeln die Ergebnisse unserer Studie wider. Dieses Ergebnis entspricht dem von Tolle et al., dass belastungsinduzierte PAH als milde und frühe Form der PAH durch Spiroergometrie erkannt werden kann [142].

6.4. Betrachtung einzelner, zur Diagnostik relevanten Parameter

Die Spiroergometrie kann wichtige Informationen zur kardiopulmonalen Funktion und zur muskulär-konditionellen Situation eines Patienten liefern. Die anaerobe Schwelle ist stark von der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit abhängig und bietet den Vorteil unabhängig von der Patientenmotivation gemessen werden zu können [60,68]. Einige aktuelle Studien zeigen, dass die Stressechokardiographie zur Identifikation einer PAH dienen kann [83,20,146]. Eine Kombination aus Spiroergometrie und Belastungsechokardiographie wird mit Hilfe der Ratio aktuell untersucht [85,124]. Unsere Hypothese war es, dass klinisch asymptomatische Verwandte von FPAH Patienten mit Hilfe der Spiroergometrie identifiziert werden können.

6.4.1. PetCO₂ an der anaeroben Schwelle

Unter Belastung steigt das alveoläre CO₂ bei gesunden Personen stetig an, da durch den gesteigerten Metabolismus vermehrt CO₂ entsteht und abgeatmet werden muss. Bei pulmonal-vaskulären Erkrankungen wie der PAH ist PetCO₂ charakteristisch verändert. Sie weisen einen erniedrigten PetCO₂ auf, da große Gebiete der Lunge nicht adäquat perfundiert werden und somit kein CO₂ vom Blut angeliefert werden kann. Es zeigt keinen Anstieg unter Belastung, sondern eher einen Abfall. Erklärt werden kann dies durch die reduzierte pulmonale Perfusion mit belüfteten aber nicht perfundierten Lungenareale. Dadurch entsteht ein vergrößerter Totraum. Es kann bei der Frühdiagnostik der PAH eine wichtige Rolle spielen [90]. Yasunobu et al. konnte zeigen, dass PetCO₂ bei Patienten mit moderaten bis sehr schweren Formen von PPH

während Ruhe bis zur AT deutlich abfällt [13]. Es zeigten sich bei diesen Patienten signifikant niedrigere Werte für PetCO₂ AT als bei der Kontrollgruppe. Bei zwei Patienten, die an einer milden Form von PPH litten, konnte kein Abfall des PetCO₂ bis zur AT beobachtet werden. In dieser Arbeit konnte in der Gruppe der Familienangehörigen kein kontinuierlicher Abfall des PetCO₂ bis zur anaeroben Schwelle im zeitlichen Verlauf dargestellt werden. Dies passt gut zu den Befunden von Yasunobu et al., in deren Studie Patienten mit milden Formen der PPH auch keinen Abfall des PetCO₂ zeigten. Dennoch hatten die Familienangehörigen signifikant niedrigere Werte an der anaeroben Schwelle als die Kontrollgruppe ($41,05 \pm 4,96$ vs. $43,49 \pm 4,58$; $p < 0,001$). Erniedrigte endexpiratorische CO₂-Partialdrücke an der anaeroben Schwelle korrelieren laut Yasunobu et al. mit der Schwere der Erkrankung [13]. Die Patientengruppe zeigte niedrigere Werte des PetCO₂ AT für die Personen mit PPH im Gegensatz zu unserer Studienpopulation. Dies liegt sicher mit daran, dass die eingeschlossenen Patienten in der Studie von Yasunobu et al. alle an manifester PPH erkrankt waren. Bei gesunden Personen steigt PetCO₂ normalerweise bis zur AT auf Werte > 40 mmHg an [11]. Bei den beiden Familienangehörigen von PAH Patienten, die innerhalb von 10 Jahren eine klinisch manifeste PAH entwickelten, konnte kein Anstieg des PetCO₂ bis auf 40 mmHg an der AT beobachtet werden (Person 1: 38,07 mmHg, Person 2: 35,58 mmHg). Als suspekt für eine PAH gilt eine PetCO₂AT < 38 mmHg bei einer VE/VCO₂AT > 30 [13]. Yasunobu postulierte eine PetCO₂AT < 30 mmHg als Grenzwert für eine mögliche PAH [13]. Jedoch gilt dieser Wert für Patienten, die schon bereits an Dyspnoe leiden. Die Familienangehörigen der vorliegenden Studie zeigten beide zum Zeitpunkt der Studie keine Anzeichen von Dyspnoe.

6.4.2. VE/VCO₂ an der anaeroben Schwelle

In der Literatur ist das Atemäquivalent für CO₂ an der anaeroben Schwelle als pathologischer Marker für eine PH gut beschrieben [138]. Sun et al. stellten fest, dass bei Patienten mit PPH die VE/VCO₂AT typischerweise erhöht ist [138]. Dabei zeigte die Population deutlich höhere Werte als die Personen dieser Studie, was daran liegen könnte, dass alle Patienten der Studie von Sun et al. bereits der NYHA Klasse III angehörten. Der in der Literatur angegebene Grenzwert für den Normalbereich liegt bei

29,1 ± 4,3 [70] bzw. bei 25 (bis 30) an der anaeroben Schwelle [57]. Markowitz et al. legte in seinem neuen Algorithmus einen Grenzwert von 34 für eine pulmonale Vaskulopathie fest [14]. Patienten mit fortgeschrittener pulmonaler Hypertonie haben für gewöhnlich ein erhöhtes Atemäquivalent für CO₂ (an der anaeroben Schwelle), d. h. es ist laut Definition mehr Atemvolumen nötig, um ein Liter CO₂ abzuatmen [70]. Das Atemäquivalent für CO₂ an der anaeroben Schwelle lag bei der Kontrollgruppe dieser Studie somit im Normbereich (28,43±4,77). Dagegen zeigten die Familienangehörigen, je nach Definition, bereits leicht pathologische Werte (31,72±5,71). Die beiden Familienangehörigen, die 10 Jahre nach dem Untersuchungszeitpunkt eine manifeste PAH entwickelten, zeigten beide pathologische erhöhte Atemäquivalente für CO₂ an der anaeroben Schwelle (Person 1: 44,93 und Person 2: 41,78). Dies hätte schon vor 10 Jahren im Rahmen eines Screeningverfahren als suspekt gewertet werden müssen. Auch nach dem neuen Algorithmus von Markowitz et al. [14], in dem eine VE/VCO₂AT von 34 als Grenzbereich für eine mögliche pulmonal-vaskuläre Dysfunktion gilt, hätten beide Familienangehörigen deutlich suspekte Werte der Atemäquivalente für CO₂ geliefert. Yasunobu et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg des VE/VCO₂AT und dem Anstieg des mPAP feststellen [13]. Raeside et al. verglich bei 10 Patienten mit möglicher PAH die Ergebnisse eines RHC und der Spiroergometrie unter Belastung. Ventilatorische Äquivalente für Sauerstoff und CO₂ korrelierten gut mit dem gemessenen PAP [148]. Als Ergebnis hielten sie fest, dass die ventilatorischen Äquivalente eine genauere Untersuchung als potentieller Ersatz für PAP verdienen und nützliche Parameter zur Identifizierung von Personen mit erhöhtem Risiko für eine PAH darstellen [148]. Auch in der vorliegenden Studie zeigten die Familienangehörigen mit hypertensivem sPAP eine signifikant höhere VE/VCO₂AT als die Angehörigen mit normalem sPAP (32,57 ±5,34 vs. 31,65 ±4,95; p<0,05). Wir konnten jedoch keine Korrelation zwischen VE/VCO₂AT und dem sPAP unter maximaler körperlicher Belastung feststellen. Dagegen korrelierte die VE/VCO₂AT innerhalb der Familienangehörigen gut mit dem sPAP, der nach 120 Min Hypoxie ermittelt wurde (r=0,43, p < 0,01).

Wie bereits weiter oben beschrieben, zeigen Patienten mit PAH typischerweise veränderte Parameter in der Spiroergometrie, wie erniedrigte endexpiratorische CO₂-Partialdrücke [161,13,142,138] und erhöhte ventilatorische Äquivalente für CO₂

[161,149,150,137]. Wir konnten in beiden Studienpopulationen, Familienangehörigen und Kontrollgruppe, eine gute negative Korrelation zwischen diesen beiden Parametern an der anaeroben Schwelle feststellen ($r = -0,65$, $P < 0,01$). Dies geht konform mit den Ergebnissen der beiden Studien von Dumitrescu und Yasunobu et al., dass diese Faktoren mit der Ausbildung einer pulmonal-vaskulären Erkrankung im Zusammenhang stehen [13,94]. Das Atemäquivalent für CO_2 ist bei Patienten mit PAH fast immer erhöht. Jedoch können auch andere Erkrankungen, wie Hyperventilation, Lungenfibrose, linksventrikuläre Herzinsuffizienzen und eine COPD zu erhöhten Werten führen. Bei gesunden Personen mit einer reinen Hyperventilation unter Belastung kann das vermehrt angeflutete CO_2 unter Belastung problemlos abgeatmet werden. Es kommt hierbei zu einem Anstieg des PetCO_2 im Bereich der anaeroben Schwelle. Bei pulmonal-vaskulären Erkrankungen kann es hingegen zu einem kontinuierlichen und deutlichen Abfall des PetCO_2 unter Belastung kommen. Bei einem erhöhten Atemäquivalent für CO_2 bewirken chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder Herzinsuffizienzen unter Belastung eher höhere Absolutwerte des PetCO_2 als pulmonal vaskuläre Erkrankungen [136]. Während Belastung kann bei Patienten mit chronischen Herzerkrankungen ein Anstieg des PetCO_2 bis zur AT beobachtet werden, während bei Patienten mit PAH eher ein Abfall typisch ist [140,141,13]. Bei willkürlicher Hyperventilation ist die Atmung in Ruhe ineffizient. VE/VCO_2 ist an der AT erhöht und PetCO_2 an AT erniedrigt. Bei höherer Belastung zeigen sich jedoch eine deutliche Zunahme der Atemeffizienz sowie ein deutlicher Anstieg von PetCO_2 bei höherer Belastung. Dies kann als Hinweis auf die erhaltene Funktion der Lungenstrombahn gewertet werden. Die Lunge besitzt noch die Fähigkeit vermehrt entstandenes CO_2 suffizient abzuatmen. In Ruhe und bei geringer Belastung dominiert die willkürliche Hyperventilation. Bei höheren Belastungsstufen – anders als bei PAH – wird die Atmung unwillentlich effizienter [90]. Eine genaue Unterscheidung zwischen oben genannten Ursachen erhöhter Atemäquivalente für CO_2 oder eine Abgrenzung zwischen einer Hyperventilation und pulmonal vaskulären Erkrankungen kann jedoch manchmal schwierig sein [90]. Die zusätzliche Betrachtung der endexpiratorischen Drücke für CO_2 kann hierbei hilfreich sein. Es ist demnach essentiell, sich bei der Diagnose einer PAH nicht nur auf einen Wert zu verlassen, sondern bei der Diagnosestellung auf sämtliche pathologische Veränderungen in der Spiroergometrie zu

achten und sie gemeinsam zu interpretieren. Betrachtet man VE/VCO_2 und $PetCO_2$ zusammen, können häufig andere Erkrankungen ausgeschlossen werden.

6.4.3. peakVO₂ und peakVO₂%pred.

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein besonders wichtiger Parameter in der Spiroergometrie, weil sie eine Einschätzung der maximalen Leistungsfähigkeit ermöglicht. Nachteilig ist jedoch, dass die peakVO₂ ein mitarbeitsabhängiger Wert ist. Sie setzt eine Ausbelastung voraus. In einer Studie von Sun et al. konnte gezeigt werden, dass peakVO₂ gut mit der NYHA-Klassifikation bei Patienten mit PPH korreliert [138]. Yasunobu et al. nutzte peakVO₂%pred. um die Patienten seiner Studie nach Schweregrad einzuteilen. Hierbei wurden Patienten in vier Gruppen eingeteilt wobei die PPH in eine milde (65-79% pred.), eine moderate (50-64%pred.), schwere (35-49%pred.) und sehr schwere (<35%pred.) Form unterteilt wurde [13]. Markowitz et al. erstellten einen neuen Algorithmus zur Detektion einer pulmonal-vaskulären Dysfunktion mittels Spiroergometrie. Sie legten als Grenzwerte eine peakVO₂%pred. von 58% fest [14]. Dumitrescu et al. [94] und Kovacs et al. [89] postulierten eine peakVO₂%pred. < 75% als eingeschränkte Kapazität unter Belastung. Die Gruppe der Familienangehörigen von PAH Patienten zeigten in dieser Studie eine signifikant niedrigere peakVO₂%pred. als die Kontrollgruppe ($78,63 \pm 18,22\%$ vs. $92,85 \pm 16,28\%$; $p < 0,001$). Die Familienangehörigen mit hypertensivem sPAP zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der peakVO₂%pred. im Vergleich zu normotensiven Familienangehörigen. Signifikant unterschieden sich die Gruppen jedoch bezüglich der peakVO₂ in ml/kg/min ($p < 0,01$).

Yasunobu et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen reduziertem peakVO₂%pred. und hohem mPAP darstellen [13]. Wir fanden keine Korrelation zwischen peakVO₂%pred. und sPAP unter Belastung und Hypoxie. Auch in einer Studie mit 33 Sklerodermiepatienten konnte keine Korrelation zwischen diesen drei Parametern gefunden werden [85]. Jedoch stellten wir eine signifikante Korrelation innerhalb der Gruppe der Familienangehörigen zwischen peakVO₂ und dem unter Hypoxieexposition ermittelten sPAP fest ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Auch Morelli et al. fand eine Korrelation zwischen sPAP und peakVO₂ [162]. Er fand weiter eine gute

Korrelation zwischen SPAP max und VO_2AT . Dies konnte unsere Studie nicht belegen. Weder in der Kontrollgruppe noch in der Gruppe der Familienangehörigen zeigte sich eine Korrelation zwischen diesen beiden Parametern.

6.4.4. VO_2 bei AT

Die VO_2 bei AT ist ein von der Kooperation des Patienten unabhängiger Wert. VO_2AT wird auf $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$ bezogen. Zum Zeitpunkt der anaeroben Schwelle sollte eine $\text{VO}_2\%\text{AT}$ von deutlich $> 40\%$ der SollVO_2 vorhanden sein. Bei gesunden Personen liegt der Wert meist um 60% . Eine VO_2AT von $< 40\%$ der SollVO_2 ist ein sicherer Hinweis auf einen pathologischen Befund [57]. Ein reduziertes $\text{VO}_2\%\text{AT}$ gilt als typischer Befund bei Patienten mit PAH. Markowitz et al. legten in ihrem Algorithmus eine $\text{VO}_2\%\text{AT}$ von 38% als richtungsweisenden Parameter einer pulmonal-vaskulären Dysfunktion fest [94]. Die Familienangehörigen hatten eine signifikant niedrigere $\text{VO}_2\%\text{AT}$ als die Kontrollgruppe ($51,85 \pm 17,61$ vs. $58,95 \pm 19,93$; $p < 0,01$). Beide Gruppen zeigen keinen pathologischen Befund in Bezug zur $\text{VO}_2\%\text{AT}$. Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Tatsache, dass bei Personen in frühen Stadien der PAH die AT trotz eingeschränkter peakVO_2 noch normwertig ist [90]. In fortgeschrittenen Stadien kann die AT erheblich reduziert sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Familienangehörigen ein signifikant höheres Atemäquivalent für CO_2 an der anaeroben Schwelle, einen erniedrigten PetCO_2 an der anaeroben Schwelle sowie signifikant niedrigere peakVO_2 und $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$ im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Des Weiteren zeigte die Gruppe der Familienangehörigen signifikant niedrigere VO_2AT und $\text{VO}_2\%\text{AT}$ als die Kontrollgruppe. Diese Veränderungen sind typisch für Patienten mit PAH. Es bleibt die Frage, welche Familienangehörigen ein besonders hohes Risiko besitzen an PAH zu erkranken. Ich vermute, dass eine Feststellung von erhöhten sPAP Werten im Belastungs- und Hypoxietest in Kombination mit typisch veränderten Parametern in der Spiroergometrie eine Risikokonstellation im Sinne einer frühen pathologischen Veränderung der pulmonalen Hämodynamik darstellt, die als Vorstufe einer sich entwickelnden manifesten PAH anzusehen ist. Weitere Studien sind notwendig um diese Ergebnisse zu bestätigen.

6.4.5. sPAP Anstieg

Zur Abklärung einer vermuteten pulmonalen Hypertonie braucht es eine Reihe von Untersuchungen, um die Diagnose zu bestätigen und im Anschluss die Ursache der PH zu identifizieren. Die transthorakale Echokardiographie gibt Auskunft über die Hämodynamik des rechten Herzens und des Lungenkreislaufes. Obwohl diese Untersuchung einige Limitationen aufweist, steht die Echokardiographie am Anfang der Abklärung einer vermuteten pulmonalen Hypertonie. Bei einer Minderheit der Patienten ist das Abschätzen des pulmonalen Druckes nicht zuverlässig, dies gilt insbesondere bei Personen mit einer milden PH. In gewissen Patientengruppen mit einer erhöhten Prävalenz für eine PH, wie Patienten mit Sklerodermie oder Familienangehörige von PAH Patienten, wird ein Screening mittels Doppler-Echokardiographie empfohlen [107].

Der sPAP, der bei der Erstuntersuchung in einem der PH-Zentren erfasst worden ist, zeigte, dass bei 37,93% der Familienangehörigen und 13% in der Kontrollpopulation eine hypertensive Reaktion während der Belastungsechokardiographie unter körperlicher Belastung vorlag ($\text{sPAP} \geq 43 \text{ mmHg}$). Bei 26,74% der Familienangehörigen und 6,6% der Kontrollpersonen zeigte sich nach 120 Minuten Hypoxie eine hypertensive Reaktion. Dies ist vergleichbar mit der Studie von Grünig et al., in der 31,6% der Familienangehörigen und nur 10 % der Kontrollgruppe eine hypertensive Reaktion unter Belastung zeigte [83]. Während Hypoxie zeigten bei Grünig et al. 26% der Familienangehörigen und 10% der Kontrollpersonen hypertensive Werte ($\text{sPAP} > 43 \text{ mmHg}$). In einer weiteren Arbeit wurden Verwandte von 2 Familien mit PH mittels Stressechokardiographie untersucht. Hierbei wurden, vergleichbar mit dieser Studie, 34% der Familienangehörigen als hypertensiv eingestuft, wobei hier die Grenze bei einem $\text{sPAP} \leq 40 \text{ mmHg}$ gezogen wurde [20]. Im Vergleich mit den Studiendaten für Verwandte von PAH-Patienten zeigten die Familienangehörigen unseres Kollektivs durchschnittlich noch geringere Werte für sPAP unter maximaler Belastung ($39,64 \pm 10,67 \text{ mmHg}$) und unter Hypoxie ($38,69 \pm 9,68 \text{ mmHg}$), denn diese ermittelten einen sPAP von $56 \pm 11 \text{ mmHg}$ [20]. In der multizentrischen Studie von 2009 zeigten die Familienangehörigen einen sPAP von $39,5 \pm 5,6 \text{ mmHg}$ unter Belastung und $38,4 \pm 5,7 \text{ mmHg}$ unter Hypoxie [83]. Mit den obigen Studien ist gemeinsam, dass Familienangehörige von PAH Patienten deutlich höhere Werte für sPAP unter

Belastung bzw. Hypoxie zeigen als Kontrollpersonen. In der vorliegenden Arbeit zeigten Familienmitglieder eine signifikant höheren sPAP unter maximaler körperlicher Belastung als die Kontrollgruppe ($39,64 \pm 10,67$ vs. $36,47 \pm 7,34$ mmHg; $p < 0,05$). Auch der sPAP, der nach 120 Minuten Hypoxie bestimmt wurde zeigte, dass Familienmitglieder einen deutlich höheren sPAP erreichten als die Kontrollgruppe ($38,69 \pm 9,68$ vs. $32,51 \pm 7,73$; $p < 0,001$). Die von uns ermittelten Werte der Familienangehörigen reihen sich in die der Vergleichsstudien ein. Ebenso vergleichbar mit den Studienvorlagen sind die erreichten Belastungsstufen der Familienangehörigen. Der Durchschnittswert der maximal erreichten Leistung lag bei $133,33 \pm 42,53$ Watt auf der Seite der Familienangehörigen und bei $167,22 \pm 31,56$ Watt bei der Kontrolle. In den Studien von Grünig et al. erreichten die Familienangehörigen 124 ± 42 Watt und die Kontrolle 148 ± 44 Watt [83]. Eine andere Studie zeigte bei Familienangehörigen mit einer hypertensiven pulmonalen Reaktion eine maximale Wattzahl von 107 ± 36 und bei Angehörigen ohne pathologischen sPAP Anstieg wurden 119 ± 41 Watt erreicht [20]. Demnach zeigen, wie auch in meiner Arbeit ermittelt, Verwandte von Patienten mit PAH einen signifikant höheren sPAP unter Belastung sowie unter Hypoxie. Auch erreicht die Kontrollgruppe signifikant höhere Belastungsstufen als die Familienangehörigen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie beschreiben analog zur Literatur [85] eine Korrelation zwischen sPAP während körperlicher Belastung und dem sPAP unter Hypoxie. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine schwache ($r = 0,371$; $p < 0,012$) und in der Gruppe der Familienangehörigen eine stärkere Korrelation ($r = 0,55$; $p < 0,01$) zwischen den beiden sPAP. Eine bessere Korrelation zeigte sich jedoch zwischen $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\%\text{pred.}$ und dem sPAP unter Hypoxie innerhalb der Gruppe der Verwandten von PAH-Patienten ($r = 0,56$; $p < 0,01$). Eine noch stärkere Korrelation zwischen diesen beiden Parametern fand eine Studie von Reichenberger et al. ($r = 0,72$; $p < 0,01$) innerhalb einer Gruppe von Sklerodermiepatienten [85]. Die Kontrollgruppe dieser Arbeit zeigte hierbei keine Korrelation.

6.4.6. Ratio: $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\%\text{pred.}$

Ein Verhältnis des maximalen $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\%\text{pred} > 0,61$ wird in aktuellen Studien als frühes Zeichen für eine pulmonal-vaskuläre Dysfunktion angesehen [85,124]. Nach Meinungen von Reichenberger et al. verbessert die Ratio den Wert der

Belastungsuntersuchungen für das Erkennen früher pulmonal-vaskulärer Dysfunktionen. In einer aktuellen Studie von 2012 konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der Ratio bei einem Grenzwert von 0,61 mit einer Sensitivität von 0,94 und einer Spezifität von 0,28 eine manifeste PH erkannt werden kann. Genauso kann eine Ratio $< 0,61$ manifeste PH mit einem negativen Vorhersagewert von 100% ausschließen [125]. Wir konnten in der Gruppe der Familienangehörigen eine signifikant höhere Ratio feststellen als in der Kontrollgruppe ($0,53 \pm 0,2$ vs. $0,4 \pm 0,1$, $p < 0,001$). Auch zeigten die Familienangehörigen, die in der Echokardiographie einen pathologischen sPAP Anstieg auf ≥ 43 mmHg aufwiesen, eine signifikant höhere Ratio als die Angehörigen, deren sPAP < 43 mmHg blieb ($0,71 \pm 0,23$ vs. $0,45 \pm 0,11$; $p < 0,001$). Des Weiteren konnten signifikant hohe Korrelationen innerhalb der Familienangehörigen zwischen der Ratio und dem sPAP unter Hypoxie ($0,56$, $p < 0,01$) gefunden werden. In einer Studie mit 33 Sklerodermiepatienten konnte ebenfalls eine gute Korrelation zwischen der Ratio und dem sPAP unter Hypoxie ermittelt werden [85]. In der Gießener Studienpopulation entwickelten innerhalb der Gruppe, die unter Belastung und unter Hypoxie einen pathologischen sPAP zeigten, 2 Verwandte von Familienangehörigen im Laufe von 10 Jahren eine manifeste PAH (12%). Diese 2 Personen zeigten schon vor 10 Jahren eine pathologische Ratio (Person 1: $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\% \text{pred.} = 1,3$ und Person 2: $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\% \text{pred.} = 0,62$). Insgesamt spiegeln meine Ergebnisse die in der Literatur beschriebene Beobachtung wider, dass eine erhöhte Ratio ein frühes Zeichen einer pulmonal-vaskulären Dysfunktion darstellen kann.

6.5. Mutation im BMPR2-Gen und sPAP

Eine Vererbung der PAH wird in etwa 6-10% der Patienten mit PAH vermutet. BMPR2-Mutationen wurden in 50-90% der Patienten mit FPAH diagnostiziert [143,24]. Bei 25% der Personen mit IPAH konnte eine Mutation im BMPR2-Gen nachgewiesen werden [133]. Da die Mehrheit der Fälle von PPH-Patienten keine nachweisbare Mutation des BMPR2-Gens aufweist, ist es wahrscheinlich, dass vererbte Auffälligkeiten aus einer Kombination mehrerer unabhängiger vererbten Varianten entstehen [144].

Frühere Studien zeigten, dass Familienangehörige von PAH Patienten einen höheren Anstieg des sPAP unter Belastung zeigten. Weiter wurde festgestellt, dass Verwandte von PAH Patienten mit BMPR2-Mutation häufiger einen höheren sPAP erreichten als Verwandte ohne Mutation [20,83,128]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass asymptomatische Genträger ohne manifeste PAH häufiger einen pathologischen Anstieg des sPAP unter Belastung zeigen und ein größeres Risiko für die Entwicklung einer PAH haben als Personen ohne Mutation im BMPR2-Gen.

In dieser Arbeit konnte bei beiden Familienangehörigen, die in 10 Jahren eine manifeste PAH entwickelten, eine Mutation im BMPR2-Gen nachgewiesen werden. Sie zeigten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung einen deutlichen hypertensiven Anstieg des sPAP unter Belastung (Patientin 1: sPAP in Ruhe: 14mmHg, unter maximaler Belastung: 68 mmHg. Patientin 2: sPAP in Ruhe: 18 mmHg, unter maximaler Belastung: 51 mmHg). Dieses Ergebnis lässt sich mit den in der Literatur erhobenen Befunden vereinbaren [20,83].

Die Familienmitglieder mit Mutation zeigten in der Studie einen sPAP unter Belastung von $46,91 \pm 13,72$ mmHg und unter Hypoxie von $39,6 \pm 20,15$ mmHg. Die Angehörigen ohne Mutation im BMPR2-Gen zeigten niedrigere Werte unter Belastung ($40,94 \pm 10,13$ mmHg) und unter Hypoxie ($38,51 \pm 8,85$ mmHg). Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Hierbei muss bedacht werden, dass die Studienpopulation der Familienangehörigen mit Mutation sehr klein war ($n=6$). Die geringe Anzahl an Familienmitgliedern mit Mutation im BMPR2-Gen kann zu dieser Diskrepanz beigetragen haben. Das gleiche Problem ergab sich im Zusammenhang mit den spiroergometrischen Werten dieser beiden Gruppen.

6.6. Familienangehörige mit hypertensivem bzw. normalem sPAP

Die Verwandten von PAH-Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Eine hypertensive pulmonale Reaktion wurde diagnostiziert, wenn der sPAP während Belastung und nach 120 Minuten Hypoxie ≥ 43 mmHg angestiegen war. Grünig et al. stufte die Familienangehörigen seiner Studie mit einem sPAP ≤ 40 mmHg unter

Belastung als normal ein. Während Belastung stieg der sPAP signifikant höher an in der Gruppe der Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion als in der Gruppe der Normalen [20]. Zu denselben Ergebnissen kamen auch Morelli und Reichenberger et al., die jedoch Sklerodermiepatienten als Risikopopulation für eine PH untersuchten [162,85]. In der vorliegenden Arbeit zeigten Familienangehörige mit hypertensiver Reaktion einen signifikant höheren sPAP unter maximaler Belastung, nach Hypoxie und bereits in Ruhe als die Familienangehörigen, die als normal eingestuft wurden. Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen denen der aktuellen Literatur. Morelli et al. zeigte, dass die Patienten mit hypertensiver Reaktion eine signifikant niedrigere peakVO₂ (ml/kg/min) und VO₂AT aufwiesen als die Personen mit hypertensivem sPAP. Diese Beobachtungen konnten in meiner Arbeit belegt werden. So zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den hypertensiven und normalen Familienangehörigen in Hinblick auf die peakVO₂ (23,15±9,01 vs. 27,39±7,98 ml/kg/min; p < 0,01). Die Personen mit einem sPAP ≥ 43 mmHg erreichten eine signifikant niedrigere peakVO₂. Reichenberger et al. stellte keinen signifikanten Unterschied der peakVO₂ zwischen den Gruppen fest. Die vorliegende Studie und die Ergebnisse der aktuellen Literatur kommen zu demselben Ergebnis hinsichtlich der peakVO₂%pred. Keine Arbeit konnte signifikante Unterschiede der beiden Gruppen darstellen. Anders als bei Morelli et al. [162] zeigten die Personen mit hypertensiver Reaktion eine signifikant höhere VE/VCO₂ AT als die Normotensiven. Reichenberger et al. stimmt mit der vorliegenden Studie bezüglich der Ratio überein. Personen mit hypertensiver Reaktion zeigten eine deutlich signifikant höhere Ratio als die Personen mit normaler Reaktion [85].

Eigene Studie			p	Grünig 2000		p	Morelli 2000		p	Reichenberger 2009		p
NR/HR	NR	HR		NR	HR		NR	HR		NR	HR	
Anzahl, n	118	56		27	14		11	7		17	16	
sPAP Grenze	≥ 43 mmHg			>40 mmHg			> 30 mmHg			> 40 mmHg		
sPAP max, mmHg	33±6	51±6	<0,001	37±3	56±11	<0,001	32±3	51±17	0,001	34±8	47±9	<0,001
sPAP Hypoxie, mmHg	34±5	46±10	<0,001							30±6	54±7	<0,001
sPAP Ruhe, mmHg	19±3	22±5	<0,001	24±4	23±4					19±4	26±9	0,01
HRmax, Schläge/min	156±22	147±23	<0,05	151±18	142±15	0,08				141±23	136±17	0,53
VO2AT, ml/kg/min	16±8	14±6	<0,05				11±2,5	8±2,4	0,017			
VE/VO2AT	31±4	32±5	<0,05				34±4	37±10	0,339			
VE/VO2AT	26±4	28±5	<0,05									
peakVO2, ml/kg/min	27±7	23±9	<0,01				16±2,9	11±3	0,004	17±6,9	13±7,7	0,1
peakVO2% pred.	78±17	77±19	0,73				62±10	52±13	0,096	70±17	64±15	0,34
Ratio	0,45±0,11	0,71±0,23	<0,001							0,49±0,12	0,76±0,17	<0,001
Watt max	136±40	126±46	0,13	119±41	107±36	0,33				103±33	89±37	0,27
VE/CO2 max	29±5	31±5	0,055							37±7	39±13	0,66
VE/VO2 max	31±5	31±4	0,35							32±11	38±14	0,18

Tab. 39: Übersicht aktueller Studien. Spiroergometrie und Belastungsechokardiographie bei Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PH. NR-Normale Reaktion; HR-Hypertensive Reaktion; sPAP Grenze-sPAP, ab dem die Person als hypertensiv eingestuft wurde [20,162,85].

6.7. Limitation der Arbeit

In Heidelberg wurde die Untersuchung der Hypoxie-Belastung mit Hilfe einer Hypoxiekammer durchgeführt, während in Gießen eine Gesichtsmaske verwendet wurde. Dies wäre eine Erklärung dafür, dass Gießen signifikant höhere Werte für den sPAP nach 120 Minuten Hypoxie registrierte als in Heidelberg ($38,69 \pm 9,45$ vs. $31,16 \pm 7,26$; $p < 0,05$). Von 131 Patienten, die beide Tests durchliefen, also den Belastungstest sowie die Hypoxie, konnte bei 102 Patienten ein hypertensiver Anstieg des sPAP bei beiden Untersuchungen beobachtet werden (entsprechend 77,8%). 29 Patienten, die sich in ihrer Reaktion unterschieden, mussten mit Hilfe der Ratio ($sPAP_{\max}/VO_2\% \text{ pred.}$) einer der beiden Gruppen zugeordnet werden. Dies wird nur in geringem Maße die Studie beeinflusst haben, da in einer Studie von Reichenberger et al. bereits eine gute Korrelation zwischen $sPAP_{\max}/peakVO_2\% \text{ pred.}$ und sPAP während Hypoxie gefunden wurde [85]. Auch Grünig et al. fanden eine gute Korrelation zwischen sPAP Reaktion unter Belastung und unter Hypoxie [83]. Welche von beiden Verfahren bevorzugt werden sollte, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Die Messungen in der Literatur wurden überwiegend in aufrecht sitzender Position durchgeführt [142,137,147,14,94,13]. Wir führten die Messungen in 45° Position (semi-supine) durch. Diese Position ist auf Grund des Fahrradergometers und dem standardisierten Ablauf der Untersuchung in Gießen, Heidelberg und Warschau festgelegt. Da die Belastung in halbliegender Position eine für den Patienten ungewöhnliche Bewegungsform darstellt, ist eine Ausbelastung wie in sitzender Position nicht immer möglich [11]. Die genaue Bestimmung des sPAP durch die Ermittlung des TR-jets während einer Belastungsechokardiographie ist in halbliegender Position einfacher und genauer durchzuführen. Deshalb wird die Untersuchung in semi-supine Position für die Belastungsechokardiographie empfohlen [11,57]. Aus den oben genannten Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit die Belastungsuntersuchung in 45° sitzender Position durchgeführt.

Ein Problem im Vergleich mit anderen Studien stellt die Tatsache dar, dass es keinen fest definierten Grenzwert für den pulmonal-arteriellen Druck unter Belastung gibt der klar definiert, ab wann eine Person als hypertensiv reagierend eingestuft werden kann. Die Werte reichten von 30 - 43 mmHg [85,20,83,142,146,147]. Gurtner et al. [153] und Janosi et al. [154] zeigten, dass bei gesunden Personen der sPAP niemals 40 mmHg übersteigt, auch nicht unter starker Belastung. Bossone et al. [155] konnte höhere Werte für Athleten finden. Der sPAP übersteigt bei gesunden Personen, auch bei Athleten, nicht 40mmHg, solange keine zu großen Belastungsstufen erreicht werden (>160 Watt) [155]. In der vorliegenden Studie wurde ein Grenzwert für den sPAP von ≥ 43 mmHg festgelegt [83]. Es ist möglich, dass dieser Grenzwert nicht für Personen über 60 Jahre geeignet ist. Da die Probanden ein mittleres Alter von $34,3 \pm 15,0$ Jahren hatten, entschlossen wir uns, den vorgeschlagenen Grenzwert zu übernehmen.

In einer Studie von Hansen et al. konnte gezeigt werden, dass die Inter-Observer-Variabilität bei der Interpretation der Befunde ein großes Problem darstellt. Die Diskrepanz zwischen den ermittelten Werten durch die unterschiedlichen Untersucher lag zwischen 1,1% für die Bestimmung von PetCO₂ und bei 6,9% für die Bestimmung von peakVO₂ [139]. Auch beim Sichten der aktuellen Studien, die sich mit Belastungstests beschäftigen, konnten Unterschiede in den verwendeten Belastungsprotokollen festgestellt werden. Dies macht die Vergleichbarkeit der

Ergebnisse untereinander schwierig. Für ein Screeningverfahren sollte ein standardisiertes Protokoll zur Ermittlung der Ergebnisse sowie zur Art der Belastung festgelegt werden.

Die Bestimmung der anaeroben Schwelle kann durch mehrere Verfahren ermittelt werden. Die Ermittlung mittels V-Slope Methode wurde in allen gesichteten Studien verwendet. Nur eine Studie bestimmte die AT mit Hilfe der log-log Transformation [14]. Auch die vorliegende Arbeit verwendete die übliche V-Slope Methode.

In der Vergangenheit wurde häufig die von Jones angegebene Formel zur Berechnung des $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$ genutzt. Hierbei werden Alter und Geschlecht als Einflussfaktoren beachtet. Jedoch wurden Größe und Gewicht bei der Berechnung nicht mit berücksichtigt [57]. Wasserman et al. entwickelten eine gewichtsbezogene Formel zur Ermittlung des $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$ Auch der Algorithmus von Cooper hat sich nach Ansicht einiger Autoren als praktikabel erwiesen [57]. Um alle empfohlenen Formeln zu berücksichtigen, benutzte ich den Durchschnitt der verschiedenen Formeln zur Berechnung der $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$ Damit wurden alle Vor- und Nachteile der jeweiligen Sollwertberechnungen berücksichtigt.

6.8. Ergebnisse und Schlussfolgerung der Studie

Meines Wissens ist die vorliegende Studie die erste, die die Möglichkeit eines Screenings mittels Spiroergometrie bei Verwandten von FPAH Patienten untersucht. Die Ergebnisse der Spiroergometrie zeigen die in der Literatur beschriebenen typischen pathologischen Befunde der Belastungsintoleranz bei PAH Patienten [13,137,138,94,14]. Die Gruppe der Familienangehörigen zeigte eine signifikant geringere peakVO_2 als die Kontrollgruppe. $\text{VO}_2\%\text{AT}$ war signifikant geringer als bei Personen ohne erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PAH. Auch PetCO_2 an der anaeroben Schwelle war signifikant geringer in der Gruppe der Familienangehörigen. VE/VCO_2 AT zeigte signifikant höhere Werte als die Kontrolle. Diese Parameter weisen darauf hin, dass Familienangehörige von PAH Patienten klassische Veränderungen für PAH in der Spiroergometrie im Vergleich zur Kontrollgruppe

zeigen. Auch zeigten Personen, die einen sPAP ≥ 43 mmHg aufwiesen und damit als hypertensiv galten, höhere Werte bezüglich des Atemäquivalents für CO₂ an AT als die Normotensiven (sPAP < 43 mmHg). Auch ein niedrigeres peakVO₂ konnte bei den hypertensiven Probanden im Vergleich zu den Normotensiven ermittelt werden. PetCO₂ AT und peakVO₂%pred. zeigten keinen Unterschied in den Gruppen.

Es stellt sich die Frage, ob die Spiroergometrie lediglich die Unterschiede bei bekannter Diagnose darstellt oder diese Unterschiede detektieren kann. Morelli et al. [162] untersuchte 10 Frauen mit systemischer Sklerose. Keine der Frauen hatte PAH-typische Beschwerden. Sieben Frauen hatten eine sPAP > 35 mmHg und galten somit als hypertensiv (Gruppe A). Elf Patientinnen zeigten keine hypertensiven Werte und wurden als Gruppe B bezeichnet. In Gruppe A zeigten die Probandinnen eine signifikant reduzierte VO₂max, VO₂AT und Sauerstoffpulse im Vergleich zur Gruppe B. Sie zeigten, dass Patienten mit pulmonaler Hypertension schlechtere Leistungen unter Belastung zeigen als Patienten mit normalem pulmonalem Druck. Kovacs et al. [89] untersuchte 52 Patienten mit systemischer Sklerose ohne bekannter pulmonaler Hypertonie mittels Echokardiographie und Spiroergometrie. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Echokardiographie ein geeignetes Mittel zum Screening für Patienten mit systemischer Sklerose darstellt. Sie betonen jedoch auch, dass die Kombination aus Echokardiographie und Spiroergometrie die Sensitivität zur Entdeckung früher pulmonaler Vaskulopathie erhöht.

Trip et al. [208] berichtete über eine 24-jährige Frau die aufgrund einer Erkrankung ihrer Tante an PAH (mit BMPR2-Gen-Mutation) mittels Spiroergometrie untersucht wurde. Bei der ersten Screeninguntersuchung im Jahr 2009 hatte sie keine körperlichen Beschwerden und keine Anzeichen einer pulmonal arteriellen Hypertonie. Die Spiroergometrie zeigte keine Auffälligkeiten. Im Jahr 2012 stellte sich die Patientin erneut vor. Diesmal berichtete sie über nachlassende körperliche Leistungsfähigkeit. Es wurde eine Echokardiographie und im Anschluss ein Rechtsherzkatheter durchgeführt. Dabei wurde die Diagnose einer hereditären PAH gestellt. Auch eine Mutation im BMPR2-Gen wurde gefunden. Im Gegensatz zu den ersten Testergebnissen im Jahr 2009 zeigte sich nun ein typisches Muster für PAH in der Spiroergometrie: erniedrigte VO₂peak, erniedrigter Sauerstoff-Puls und eine herabgesetzte anaerober Schwelle.

Ebenso zeigten sich ein Anstieg des VE/VCO₂-slope und ein erniedrigter endexpiratorischer CO₂-Partialdruck. Die Patientin wurde daraufhin mit Bosentan und Tadalafil therapiert. In diesem Case-report wurde gezeigt, dass die Spiroergometrie bei Familienangehörigen von PAH Patienten ein nützliches Screeninginstrument sein kann. Dieser Fall zeigt wie wichtig die Spiroergometrie zur Untersuchung von Familienangehörigen von PAH Patienten ist. Die Zeit zwischen 2009 und 2012 hätte womöglich stetige Verschlechterungen der Parameter der Spiroergometrie gezeigt ohne bereits symptomatisch zu werden. Es kann daher sinnvoll sein jährliche Kontrollen dieser Familienangehörigen von PAH Patienten mittels Spiroergometrie durchzuführen.

Bei zwei Familienangehörigen der vorliegenden Studie konnte in den nächsten 10 Jahren eine manifeste PAH nachgewiesen werden. Man erkennt bei ihnen Veränderungen in der Lungenstrombahn, die als Frühzeichen einer sich manifestierenden pulmonal vaskulären Dysfunktion angesehen werden können. Es bleibt die Frage, welche Familienangehörigen ein besonders hohes Risiko besitzen an PAH zu erkranken. Ich vermute, dass eine Feststellung von erhöhten sPAP Werten im Belastungs- und Hypoxietest sowie eine typische Veränderung der Parameter in der Spiroergometrie eine Risikokonstellation im Sinne einer frühen pathologischen Veränderung der pulmonalen Hämodynamik darstellt, die als Vorstufe einer sich entwickelnden manifesten PAH anzusehen ist. Weitere Studien sind notwendig um diese Ergebnisse zu bestätigen. Diese Studie kann nicht belegen, dass Patienten mit Auffälligkeiten in der Spiroergometrie eine manifeste PAH entwickeln. Es lässt sich jedoch festhalten, dass nichtinvasive Messungen der pulmonalen Hämodynamik bei Familienangehörigen unter körperlicher Belastung und Hypoxie den Nachweis pulmonal vaskulärer Dysfunktionen als wahrscheinliches Frühzeichen beginnender PAH ermöglichen. In Kombination mit der Stressechokardiographie ist die Spiroergometrie in der Lage als Screeningmethode zu fungieren. Unglücklicherweise ist es aktuell nicht möglich eine PH nur mit Hilfe der Spiroergometrie sicher zu diagnostizieren oder auszuschließen. VO₂peak kann durch mehrere Ursachen erniedrigt sein, wie zum Beispiel Herz-, oder Lungenerkrankungen, ungenügende Ausbelastung etc. Das gleiche gilt für den Anstieg von Atemäquivalenten und eine Abflachung des O₂-Pulses. Wenn Lungenerkrankungen durch einen Lungenfunktionstest und Herzerkrankungen durch eine Echokardiographie ausgeschlossen wurden und wenn die

zu untersuchende Person körperlich fit ist, das Körpergewicht im Normbereich liegt und keine körperliche Erkrankung wie Knieschmerzen/Rückenschmerzen etc. vorliegen, dann können die oben genannten Parameter der Spiroergometrie eine PH mit einem hohen positiven prädiktiven Wert vorhersagen.

6.9. Ein Ausblick in die Zukunft

Die Spiroergometrie ist der “Goldstandard“ für die Beschreibung des kardiopulmonalen Systems bei PAH und kann typische Abnormitäten des Gasaustausches beschreiben. Trotzdem gibt es bis heute kein standardisiertes Kriterium der Spiroergometrie, bei dem eine PH diagnostiziert wird. PAH Patienten haben eine reduzierte peakVO₂, einen erniedrigten Sauerstoffpuls, eine niedrige anaerobe Schwelle und ein erhöhtes ventilatorisches Äquivalente für CO₂ an der anaeroben Schwelle. Typischerweise ist PetCO₂ an AT niedriger als normal [138].

Die mögliche Relevanz des Anstiegs des PAP unter Belastung bei Personen mit einem normalen PAP in Ruhe wurde in der Literatur diskutiert und es wurde angenommen, dass dieser Zustand ein Zwischenstadium zwischen milder, früher und manifester PAH darstellt [142]. Neueste Studien lassen vermuten, dass die Belastungsechokardiographie eine familiäre Disposition für PAH aufdecken kann, die unter Ruhe nicht nachweisbar ist [20,83]. Anstatt der Fahrradergometrie kann auch künstlich herbeigeführte Hypoxie als Belastungstest dienen. Die Echokardiographie unter Hypoxie ist bislang noch nicht im klinischen Alltag etabliert. Die pulmonale Hämodynamik in der Echokardiographie unter Hypoxie zeigte jedoch in klinischen Studien eine gute Vergleichbarkeit zur Echokardiographie unter Fahrradbelastung [85].

In einer Studie von 2010 konnte gezeigt werden, dass sPAP Werte, die mit Stressechokardiographie und Rechtsherzkatheter ermittelt wurden, gut übereinstimmten [89]. Trotz dieser guten Korrelation zwischen den beiden Untersuchungen konnte bei 5 von 7 Patienten, die in der Stressechokardiographie normale Werte für den sPAP zeigten, im Rechtsherzkatheter ein pathologischer sPAP ermittelt werden. Dieser wurde zusätzlich durchgeführt, weil diese Patienten eine peakVO₂%pred. < 75% hatten, die als

Indikator für eine reduzierte Belastungskapazität galt. 3 dieser 7 Patienten zeigten in der Stressechokardiographie einen nicht sicher detektierbaren TR-Jet. Diese Daten suggerieren, dass die Stressechokardiographie eine geringe Sensitivität besitzt, teilweise bedingt durch technische Limitationen der Methode. Jedoch steigt, in Kombination mit der Spiroergometrie die Sensitivität für die Detektion von Personen mit einem sPAP während Belastung > 40 mmHg. Kovacs et al. halten die Kombination aus Spiroergometrie und Belastungsechokardiographie für ein mögliches Screeningverfahren zur frühen Entdeckung pulmonal-vaskulärer Dysfunktionen [89,202].

Die Arbeitsgruppe um Reichenberger et al. kam zu dem Ergebnis, dass die Belastungsechokardiographie die Möglichkeit bietet, als nicht-invasives Verfahren pulmonal-vaskuläre Dysfunktionen bei Patienten mit Sklerodermie aufzudecken und somit als Screeningverfahren dienen könnte [85]. Sie gehen davon aus, dass bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn der ermittelte sPAP in Zusammenhang mit der individuellen Belastungstoleranz bewertet wird. Dafür wurde die $\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\% \text{pred.}$ Ratio postuliert. Eine Ratio $> 0,6$ wurde als Zeichen für eine frühe pulmonal-vaskuläre Dysfunktion angesehen. Auch die Gruppe der Familienangehörigen wies eine signifikant höhere Ratio auf als die Kontrollgruppe. Beide Familienangehörigen aus Gießen, die im Laufe von 10 Jahren eine PAH entwickelten, zeigten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung Werte $>0,6$ bezüglich der Ratio.

Ein weiteres Ziel für die Zukunft ist die Entwicklung eines genetischen Screenings von Angehörigen von Patienten mit idiopathischer PH. Hier wird über ein molekulares Testverfahren der bekannten Mutationen nachgedacht. In den ACCP evidence - based clinical practice guidelines wird ein genetischer Test und professionelle genetische Beratung für Verwandte von FPAH-Patienten empfohlen. Es wird darauf hingewiesen, dass Personen mit IPAH über die Möglichkeit des genetischen Tests und Beratung für ihre Verwandten informiert werden sollen [22].

Es besteht die Hoffnung, mittels Spiroergometrie frühzeitig Patienten mit PAH zu identifizieren und so rechtzeitig in den Krankheitsverlauf eingreifen zu können.

In zukünftigen Studien sollte gesichert werden, inwieweit die Kombination aus Spiroergometrie und Belastungsechokardiographie als Screeningmethode zur frühen Erkennung einer PAH, besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PAH, wie Verwandte von Patienten mit PAH, dienen kann.

7. Zusammenfassung

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist eine chronisch progrediente pulmonal-vaskuläre Erkrankung. Sie geht mit erhöhten Blutdrücken und Widerstandswerten in der Lungenstrombahn einher. Die familiäre Form der PAH (FPAH) ist eine chronisch progressive Erkrankung, die sich langsam entwickelt und mit einer zunächst asymptomatischen Vasokonstriktion und einem Remodelling der pulmonalen Gefäße einhergeht. Bei den meisten Patienten wird die Erkrankung erst diagnostiziert, wenn der pulmonal-arterielle Druck deutlich angestiegen ist und bereits eine Rechtsherzbelastung mit daraus resultierender Dysfunktion eingetreten ist. Die PAH umfasst eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen eine genetische Disposition zum Lungenhochdruck besteht. Die idiopathische PAH kann sporadisch oder in Familien gehäuft auftreten. Die FPAH wird autosomal dominant vererbt. Unbehandelt ist die Prognose von PAH schlecht, so dass eine frühe Diagnose bzw. Therapie wichtig ist. Bei erstgradigen Familienangehörigen wird bereits ein Screening auf PAH mit Hilfe der Ruheeckokardiographie empfohlen. Belastungsuntersuchungen bieten die Möglichkeit, überhöhte pulmonale Drücke und Störungen der pulmonalen Perfusion unter Stress im Sinne einer belastungsinduzierten Hypertonie zu erkennen. Diese stellt wahrscheinlich die frühe Form einer PAH dar.

In der vorliegenden Arbeit testete ich die Hypothese, dass Verwandte von PAH Patienten in der Spiroergometrie und in der Belastungsechokardiographie im Vergleich zur Kontrollgruppe typische Veränderungen zeigen. Des Weiteren fragte ich mich, ob Angehörige mit Mutation im BMPR2-Gen einen erhöhten Anstieg des sPAP zeigen und inwieweit typische Parameter der Ventilation/Perfusion in der Spiroergometrie verändert sind im Vergleich zu den Angehörigen ohne Mutation. Auch wurde die Hypothese getestet, dass Familienangehörige (FA) mit einem hypertensiven Anstieg des

sPAP (HR) unter Belastung einen abnormalen Gasaustausch und eine reduzierte Atemeffizienz in der Spiroergometrie im Vergleich zu normal reagierenden Angehörigen (NR) erkennen lassen. Die abschließende Fragestellung der Arbeit war, inwieweit die Spiroergometrie alleine oder in Kombination mit der Stressechokardiographie als Screeningmöglichkeiten für die Erstdetektion bei Familienangehörigen von PAH-Patienten empfohlen werden kann.

Es wurden im Zeitraum von Mai 2003 bis März 2004 174 FA von 72 Indexpatienten und 75 Kontrollpersonen unter körperlicher Belastung (Fahrradergometrie) und zweistündiger Hypoxie untersucht. Der sPAP wurde über den TR-Jet ermittelt. Der Gasaustausch wurde bei jedem Atemzug über die gesamte Zeit gemessen. Alle Angehörigen wurden zusätzlich auf eine der PAH zugrunde liegenden Mutation untersucht. In der Studienpopulation aus Gießen wurde ein Follow up nach 10 Jahren durchgeführt.

FA zeigten im Vergleich zu Kontrollgruppe niedrigere Belastungsstufen, peakVO_2 , $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$, PetCO_2AT , VO_2AT , $\text{VO}_2\%\text{AT}$ und höhere Werte der Atemäquivalente für O_2 und CO_2 an der anaeroben Schwelle. Entsprechend konnten signifikant höhere Werte des sPAP unter maximaler körperlicher Belastung sowie unter Hypoxie bei Verwandten von PAH-Patienten ermittelt werden. Die FA zeigten eine signifikant höhere Ratio ($\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\%\text{pred.}$) als die Personen der Kontrollgruppe. Ein hypertensiver sPAP wurde diagnostiziert, wenn dieser in beiden Untersuchungen auf ≥ 43 mmHg anstieg, oder in nur einer Untersuchung 43 mmHg überschritt, jedoch dabei der maximale sPAP im Vergleich zur maximalen Sauerstoffaufnahme unverhältnismäßig stark anstieg ($\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{peakVO}_2\%\text{pred. Quotient} > 0,6$). Von 86 Verwandten von PAH Patienten, die beide Tests durchliefen, also den Belastungstest sowie die Hypoxie, konnte bei 61 Familienangehörigen ein hypertensiver Anstieg des sPAP bei beiden Untersuchungen beobachtet werden (entsprechend 70,93%). 25 Patienten, die sich in ihrer Reaktion unterschieden, konnten mit Hilfe der Ratio einer der beiden Gruppen zugeordnet werden. FA mit hypertensiver Reaktion zeigten eine signifikant niedrigere peakVO_2 und VO_2AT sowie eine höhere VE/VO_2 und $\text{VE}/\text{VCO}_2\text{AT}$ als die Angehörigen mit normaler Reaktion. Kein Unterschied zeigte sich bezüglich Belastungsstufe, $\text{peakVO}_2\%\text{pred.}$, PetCO_2AT und $\text{VO}_2\%\text{AT}$. FA mit HR zeigten signifikant höhere sPAP unter maximaler Belastung, Hypoxie und in Ruhe. Die FA mit

HR zeigten eine signifikant höhere Ratio als die FA mit NR. Bei 6 der FA ließ sich eine Mutation im BMPR2-Gen nachweisen. Sie zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Spiroergometrie und der Belastungsechokardiographie im Vergleich zu den FA ohne Mutation. Innerhalb der Studienpopulation aus Gießen entwickelten 2 FA von PAH Patienten im Zeitraum von 10 Jahren eine manifeste PAH. Diese Patienten zeigten in der Spiroergometrie bereits zu Beginn Hinweise auf pulmonal-vaskuläre Dysfunktionen.

Die nicht invasive Untersuchung pulmonaler Hämodynamik und Störungen der Ventilation/Perfusion unter Belastung bei FA von Patienten mit PAH gibt wertvolle Hinweise auf pulmonal-vaskuläre Dysfunktionen. In zukünftigen Studien sollte gesichert werden, inwieweit die Kombination aus Spiroergometrie und Belastungsechokardiographie als Screening zur frühen Erkennung einer PAH, besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PAH, wie Verwandte von Patienten mit PAH, dienen kann.

8. Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a chronically, progressive pulmonary vascular disease, characterized by a permanently elevated pressure and resistance in pulmonary circulation. Familial pulmonary arterial hypertension (FPAH) is chronically progressive and believed to develop slowly, with an asymptomatic increase in pulmonary arterial constriction and remodeling. In most patients, the disease is not diagnosed until pulmonary artery pressure is markedly elevated and right ventricular dysfunction has already occurred. The PAH is a group of diseases in which there is a genetic predisposition to pulmonary hypertension. Idiopathic PAH can occur sporadically or clustered in families. FPAH transmits as an autosomal dominant trait. Left untreated, the prognosis of PAH is poor, so that early diagnosis and treatment is important. Current guidelines recommend screening with standard echocardiography and measurement of systolic pulmonary pressure (sPAP) for early detection of PAH in first degree family members. Examinations of patients during stress provide the opportunity to identify an abnormal increase of pulmonary pressure and disorders of

pulmonary perfusion in terms of stress induced PAH. Stress tests could be a more promising approach to detect early stages of PAH.

In the present study, I tested the hypothesis that relatives of PAH patients display typical changes during cardiopulmonary exercise testing (CPET) and stress echocardiography in comparison to the healthy control group. Furthermore, I asked whether relatives of PAH patients with known BMPR2 mutation show a hypertensive pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia and how far typical parameters of the ventilation / perfusion are changed in comparison with relatives without mutation. As well, we tested the hypothesis that family members (FM) with an increase in sPAP (HR) during exercise reveal an abnormal gas exchange and reduced respiratory efficiency in CPET, compared to normal responding members (NR). The final question of the study was, to what extent the cardiopulmonary exercise testing, alone or in combination with stress echocardiography can be used as a screening tool for the detection of relatives of patients with PAH.

In the period from May 2003 to March 2004, 174 FM, 72 index patients and 75 control subjects were studied during exercise (bicycle ergometry) and during two hours of hypoxia. SPAP was estimated from peak tricuspid regurgitation jet velocities. Gas exchange was measured breath-by-breath during the test. BMPR2 mutation analysis was performed in all relatives. In the study population of Gießen a follow up was carried out after 10 years.

FM showed, in comparison to the control group, lower work rate, peak VO_2 , peak $\text{VO}_2\%$ pred., end-tidal pCO_2 (PetCO_2) at AT, VO_2 at AT, $\text{VO}_2\%$ AT and higher CO_2 and O_2 equivalents at anaerobic threshold (AT). Accordingly, significantly higher values of sPAP under maximum physical exertion and hypoxia were determined in relatives of patients with PAH. FM showed a significantly higher ratio ($\text{sPAP}_{\text{max}}/\text{VO}_2\%$ pred.), than the control group. A hypertensive sPAP was diagnosed when the systolic pulmonary arterial pressure increased ≥ 43 mmHg in both examinations, or when 43 mmHg exceeded in one examination, although the maximum pulmonary blood pressure in comparison to the maximal oxygen uptake increased disproportionately ($\text{sPAP}_{\text{max}} / \text{VO}_2\%$ pred. ratio > 0.6). 86 relatives of PAH patients who underwent both tests, exercise and hypoxia, in 61 FM a similar increase in sPAP was observed (corresponding to 70.93%). The divergent results in 25 patients were clarified using the

sPAP_{max}/VO₂%pred. ratio. FM with hypertensive reaction showed a significantly lower peakVO₂ and VO₂ at AT and a higher VE/VO₂ und VE/VCO₂ at AT, in comparison to the relatives with normal reaction (NR). No difference was found concerning work rate, peakVO₂%, PetCO₂ AT and VO₂% AT. FM with hypertensive reaction (HR) showed significantly higher sPAP under maximum exercise, during hypoxia and at rest than NR. The FM with HR showed a significantly higher ratio, than the FA with NR. A mutation in the BMPR2 gene was detected in 6 FM. They showed no significant differences in stress echocardiography and cardiopulmonary exercise testing compared to the FM without a mutation. 2 relatives of PAH patients in the study population of Gießen developed a manifest PAH during 10 years.

The non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics during exercise and hypoxia and parameters of ventilation-perfusion mismatching in relatives of PAH patients gives valuable information on pulmonary vascular dysfunction. Future studies should ensure, in what extent the combination of stress echocardiography and cardiopulmonary exercise testing as a screening tool for early detection of pulmonary arterial hypertension, particularly in patients at increased risk for the development of PAH such as relatives of patients with PAH can serve.

9. Anhang

9.1. Literaturverzeichnis

- 1 Hughes JD, et al., Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1986; **65**(1):56-72.
- 2 Rich S, Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*, 1988; **31**:205-238.
- 3 Rubin LJ, Primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1993; **104**:236-250.
- 4 Simonneau G, et al., Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; **43**(Suppl 1):5-12.
- 5 Olschewski H, et al., Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Thieme Verlag, Pneumologie*, 2006; **60**:749-771.
- 6 Barst RJ, et al., Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; **43** (12Suppl S):40-47.

- 7 Sitbon O, et al., Longterm intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*, 2002; **40**(4):780-788.
- 8 Wensel R, et al., Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*, 2002; **106**(3):319-324.
- 9 D'Alonzo GE, et al., Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*, 1991; **115**:343-349.
- 10 Schermuly R, Grimminger F. Update in basic research in the therapy of pulmonary arterial hypertension. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008; **133**:170-172.
- 11 Hager A, et al., Spiroergometrie bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. UNI-MED Verlag, Bremen, International Medical Publishers, 2009; 1. Auflage.
- 12 Dumitrescu D, Rosenkranz S. The role of cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008; **133**:176-179.
- 13 Yasunobu Y, et al., End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 2005; **127**:1637-1646.
- 14 Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant*, 2004; **23**:88-95.
- 15 Proudman SM, et al., Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J*, 2007; **37**:485-494.
- 16 Abenhain L, et al., Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1996; **335**:609-616.
- 17 Rubin LJ, et al., Bosentan improves hemodynamics in patients receiving background sildenafil treatment: results from EARLY, a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Chest Meeting Abstracts*, 2007; **132**:487.
- 18 Lane KB, et al., Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet*, 2000; **26**:81-84.
- 19 Deng Z, et al., Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*, 2000; **67**:737-744.
- 20 Grünig E, et al., Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation*, 2000; **102**:1145-1150.
- 21 Olschewski H, et al., Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Clin Res Cardiol*, 2007; **96**:301-330.
- 22 McGoon M, et al., Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2004; **126**:14-34.
- 23 Ommen SR, et al., Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler-echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiography study. *Mayo Clin Proc*, 2000; **75**:24-29.

- 24 Machado RD, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*, 2001; **68**:92–102.
- 25 Rindermann M, et al. Primary pulmonary hypertension may be a heterogeneous disease with a second locus on chromosome 2q31. *J Am Coll Cardiol*, 2003; **41**:2237–2244.
- 26 Lenci G, Nichtinvasive Methoden zur Frühdiagnose des chronischen Cor pulmonale bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. Thieme Verlag, Pneumologie, 1990; **44**:721-730.
- 27 Seeger W, Neue Therapiekonzepte der pulmonalen Hypertonie. *Dtsch Ärztebl*, 2001; **98**(33): 1696 – 1697.
- 28 Spiekerkoetter E, et al., Behandlung der schweren pulmonalen Hypertonie. *Dtsch. Ärztebl*, 2001; **33**: 1697 – 1701.
- 29 Denolin H, Noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: A World Health Organization study. *Herz*, 1986; **11**(3): 142-146.
- 30 Schlüter M, Doppler-echokardiographische Verfahren zur Bestimmung des Pulmonalarteriendrucks und des linksventrikulären enddiastolischen Drucks. In: Grube E (Hrsg): Farb-Doppler- und Kontrast-Echokardiographie. Thieme, Stuttgart, 1989; 37-40.
- 31 Grimminger F, et al., Diagnose und Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertonie. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin 2000; 31.
- 32 Reiter et al. American College of Sports Medicine: Guidelines of exercise testing and prescription. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.
- 33 Rich S, et al., Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*, 1987; **107**:216-228.
- 34 Herold G, et al. Innere Medizin. Selbstverlag, Köln, 2009; 378-381.
- 35 Olschewski H, Seeger W. Pulmonale Hypertonie. Pathophysiologie, allgemeine Maßnahmen und Entwicklung einer pulmonal selektiven Therapie. UNI – MED, Bremen, 2000.
- 36 Fijalkowska A, et al., Serum N- terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 2006; **129**:1313-1321.
- 37 Nagaya N, et al., Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000; **102**:865-870.
- 38 Grünig E, Ley S. Echocardiography and magnetic resonance imaging inpatients suffering from pulmonary arterial hypertension. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008; **133**:173-175.
- 39 Galie N, et al., Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2004; **25**:2243-2278.
- 40 Galie N, et al., A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2009; **30**:394-403.
- 41 Condliffe R, et al., Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; **179**:151-157.
- 42 Vachiéry JL, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respi Rev*, 2009; **113**:162-169.

- 43 Vachiéry JL, et al., False positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J*, 1998; **12**:1476-1478.
- 44 MCQuillan BM, et al., Clinical correlates and references intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*, 2001; **104**:2797-2802.
- 45 Vachiéry JL, Pavelescu A. Exercise echocardiography in pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2007; **9**(Suppl H):48-53.
- 46 Olschewski H. Dana Point: Was ist neu in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie? *Dtsch Med Wochenschr*, 2008; **133**:180-182.
- 47 Harrison RE, et al., Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*, 2003; **40**:865-871.
- 48 Lown B, Wolf M. Approaches to Sudden Death from Coronary Heart Disease. American Heart Association, 1971; **44**:130-142.
- 49 Wonisch M, et al., Spiroergometrie in der Kardiologie – Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *J Kardiologie*, 2003; **10**:383-390.
- 50 Apitz J, Baden W, Lungenfunktionsprüfung und spiroergometrische Untersuchung. In: Apitz J. Pädiatrische Kardiologie, Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. Steinkopff, Darmstadt, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, 2002;136-143.
- 51 Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med*, 1969; **45**: 1288-1305.
- 52 Hollmann W, et al., Spiroergometrie. Kardiopulmonale Leistungsdiagnostik des Gesunden und Kranken. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2006; 60.
- 53 Lavie CJ, et al., Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 2004; **93**: 588-593.
- 54 Wassermann K, McIlroy M. Detecting the threshold of anaerobic metabolism. *Am J Cardiol*, 1964; **14**: 844-852.
- 55 Wassermann K, et al., Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol*, 1973; **35**: 236-243.
- 56 Löllgen H, Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik. Ciba Geigy Verlag, Wehr/Baden, 4. Auflage, 1986; 111-114.
- 57 Kroidl R, et al., Kursbuch Spiroergometrie. Technik und Befundung verständlich gemacht. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007.
- 58 Wasserman K, The Dickinson W, Richards lecture. New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation*, 1988; **78**(4):1060-1071.
- 59 Balady GJ, et al., Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; **122**:191-225.
- 60 Wasserman K, et al., Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*, 1984; **129**(Suppl): 49-55.
- 61 Beaver WL, et al., Bicarbonate buffering of lactic acid generated during exercise. *J Appl Physiol*, 1986; **60**:472-478.
- 62 Wasserman K, et al., Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation*, 1990; **81**(1 Suppl): 14-30.
- 63 Horn F, et al., Biochemie des Menschen. Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, 2005.

- 64 Koyal SN, et al., Ventilatory responses to the metabolic acidosis of treadmill and cycle ergometry. *J App Physiol*, 1976; **40**(6): 864-867.
- 65 Wasserman K, et al., Principles of exercise testing and Interpretation. Lippincott Williams and Wilkins Baltimore, Maryland, USA, 4th Edition, 2004.
- 66 Myers J, Ashley E, Dangerous curves. A perspective on exercise, lactate, and the anaerobic threshold. *Chest*, 1997; **111**(3): 787-795.
- 67 Pokan R, et al., Leistungsdiagnostik und Trainingsherzfrequenzbestimmung in der kardiologischen Rehabilitation. *Journal für Kardiologie*, 2004; **11**: 446-452.
- 68 Beaver WL, et al., A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*, 1986; **60**(6): 2020-2027.
- 69 Himelman RB, et al., Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation*, 1989; **79**: 863-871.
- 70 Löllgen H, et al., Ergometrie. Belastungsuntersuchung in Klinik und Praxis. Springer Verlag, Heidelberg, 3. Auflage, 2010.
- 71 Chaouat A, et al., Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*, 2004; **59**(5): 446-448.
- 72 Elliot G, et al., M. Coancestry in apparently sporadic primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1995; **108**(4): 973-977.
- 73 Hatle L, et al., Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J*, 1981; **45**(2): 157-165.
- 74 Mahan G, et al., Estimation of pulmonary artery pressure by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation*, 1983; **68** (Suppl): 367.
- 75 Kitabatake A, et al., Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*, 1983; **68**: 302-309.
- 76 Yock PG, Popp RL, Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*, 1984; **70**: 657-662.
- 77 Habib G, Torbicki A, The role of echocardiography in the diagnosis and management of patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2010; **19**(118): 288-299.
- 78 Dumitrescu D, et al., Pulmonal arterielle Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008; **133**: 1009-1020.
- 79 Currie PJ, et al., Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler- catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1985; **6**(4): 750-756.
- 80 Denton C, et al., Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*, 1997; **36**(2): 239-243.
- 81 Masuyama, T, et al., Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*, 1986; **74**(3): 484-492.
- 82 Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J*, 1995; **8**(9): 1445-1449.

- 83 Grünig E, et al., Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*, 2009; **119**(13): 1747-1757.
- 84 Grünig E, et al., Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. ESC/ERS – Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus – Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010; **135**: 67-77.
- 85 Reichenberger F, et al., Noninvasive detection of early pulmonary vascular dysfunction in scleroderma. *Respiratory Medicine*, 2009; **103**(11): 1713-1718.
- 86 Newman JH, Lane KB. Hypertensive pulmonary vascular disease: dawn of the age of prevention? *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; **162**(6): 2020-2021.
- 87 Palevsky HI, et al., Primary pulmonary hypertension. Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation*, 1989; **80**(5): 1207-1221.
- 88 Yuan JX, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation*, 2005; **111**(5): 534-538.
- 89 Kovacs G, et al., Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography versus right heart catheterization. *Chest*, 2010; **138**(2): 270-278.
- 90 Dumitrescu D, Rosenkranz S. Atlas Spiroergometrie und Pulmonale Hypertonie. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Freiburg, 2011.
- 91 Löllgen H, et al., Ergometrie. Belastungsuntersuchung in Klinik und Praxis. Springer Verlag, Heidelberg, 3. vollständig überarbeitete Auflage, 2010.
- 92 Scanlan CL, et al., Certified respiratory therapist exam review guide. (JB Review). Jones and Bartlett Publishers, 2010.
- 93 Hemnes AR, et al., End Tidal Carbon Dioxide Tension: Pulmonary Arterial Hypertension versus Pulmonary Venous Hypertension and Response to Treatment. *Chest*, 2011; **140**(5): 1267-1273.
- 94 Dumitrescu D, et al., Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PloS One*, 2010; **5**(12): 14293.
- 95 Groepenhoff H, et al., Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, 2008; **40**(10): 1725-1732.
- 96 Gitt A, et al., Exercise Anaerobic Threshold and Ventilatory Efficiency Identify Heart Failure Patients for High Risk of Early Death. *Circulation*, 2002; **106**(24): 3079-3084.
- 97 Lang IM, et al., Pulmonale Hypertension bei rheumatischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2003; **62**:2-9, DOI 10.1007/s00393-003-0477-z.
- 98 Benza RL, et al., The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2012; **141**(2) 354-362.
- 99 Leschke M, et al., Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. *Der Internist*, 2009; **50**:1086–1100, DOI 10.1007/s00108-009-2335-9.

- 100 Fisher MR, et al., Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*, 2007; **30**(5): 914–921.
- 101 Trembath RC, et al., Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*, 2001; **345**(5): 325-334.
- 102 Bossone E, et al., Pulmonary arterial hypertension: The key role of echocardiography. *Chest*, 2005; **127**: 1836-1843.
- 103 Seyfarth HJ, et al., 2D- und Doppler-Echokardiographische Parameter im Vergleich zum 6-Minuten-Lauftest zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Thieme Verlag, Pneumologie, 2004; 58-V198.
- 104 Hoeper MM, et al., Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. Thieme Verlag, Pneumologie, 2010; **64**: 401-414.
- 105 Jing ZC, et al., Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2009; **33**: 1354-1360.
- 106 Sitbon O, et al., Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2005; **111**: 3105-3111.
- 107 Galie N, et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ECS) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009; **30**(20): 2493-2537.
- 108 Hoeper MM, et al., Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007; **29**(5): 944-950.
- 109 Tunariu N, et al., Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*, 2007; **48**(5): 680-684.
- 110 Resten A, et al., Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR AM J Roentgenol*, 2004; **183**(1): 65-70.
- 111 Galie N, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2009; **30**(4): 394-403.
- 112 Mereles D, et al., Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006; **114**(14): 1482-1489.
- 113 Bedard E, et al., Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary hypertension? *Eur Heart J*, 2009; **30**(3): 256-265.
- 114 Tongers J, et al., Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2007; **153**(1): 127-132.
- 115 Channick RN, et al., Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Lancet*, 2001; **358**(9288): 1119-1123.

- 116 Rubin LJ, et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002; **346**(12): 896-903.
- 117 Ghofrani HA, et al., Sildenafil for the treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Lancet*, 2002; **360**(9337): 895-900.
- 118 Sastry BK, et al., Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004; **43**(7): 1149-1153.
- 119 Olschewski H, et al., Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; **347**(5): 322-329.
- 120 Hoeper MM, et al., Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2005; **26**(5): 858-863.
- 121 McLaughlin VV, et al., Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; **174**(11): 1257-1263.
- 122 Simonneau G, et al., Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008; **149**(8): 521-530.
- 123 Kovacs G, et al., Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J*, 2009; **34**(4): 888-894.
- 124 Reichenberger F, et al., Frequency of exercise induced pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2006; **28**:56.
- 125 Reichenberger F, et al., The sPAP/VO₂ ratio during cardiopulmonary exercise testing as predictor of manifest pulmonary hypertension. Vorstellung beim ERS-Kongress am 04 September 2012.
- 126 Deboeck G, et al., Exercise to predict outcome in idiopathic vs associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012; 02179-2011, DOI 10.1183/09031936.00217911.
- 127 Sztrymf B, et al., Clinical Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Carriers of BMPR2 Mutation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; **177**(12): 1377-1383.
- 128 Pfarr N, et al., Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and BMPR2 mutations. *Resp Research*, 2011; 12:99, DOI 10.1186/1465-9921-12-99.
- 129 Gabbay E, et al., Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; **175**: A713.
- 130 Mereles MD. Echobasics 2004; unter: <http://www.echobasics.de/>.
- 131 Grünig E, et al., Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*, 2011; **154**(Suppl 1): 3-12.
- 132 Yanowitz FG. Functional exercise testing: Ventilatory gas analysis. 2009; unter:http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hrt_fail/14669&selectedTitle=2~16&source=search_result.
- 133 Thomson JR, et al., Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genetics*, 2000; **37**(10): 741-745.

- 134 Lau E, et al., Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J*, 2011; **32**(20): 2489-2498.
- 135 Peacock A. Prevention and early diagnosis of pulmonary hypertension. In: Demedts M, Delcroix M, Verhaege R. *Pulmonary vascular Pathology: A Clinical update*. Sheffield: European Respiratory Society Monograph, 2003; 227-242.
- 136 Hansen JE, et al., Mixed-expired and end-tidal CO₂ distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart disease. *Chest*, 2007; **132**(3): 977-983.
- 137 Riley MS, et al., Gas exchange response to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans. *Eur J Appl Physiol*, 2000; **83**(1): 63-70.
- 138 Sun XG, et al., Exercise Pathophysiology in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 2001; **104**: 429-435.
- 139 Hansen JE et al., Reproducibility of Cardiopulmonary Exercise Measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2004; **126**(3): 816-824.
- 140 Matsumoto A, et al., End-tidal Co₂ pressure decrease during exercise in cardiac patients: association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol*, 2000; **36**(1): 242-249.
- 141 Tanabe Y, et al., Significance of end-tidal PCO₂ response to exercise and its relation to functional capacity in patients with chronic heart failure. *Chest*, 2001; **119**(3): 811-817.
- 142 Tolle JJ, et al., Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, 2008; **118**(21): 2183-2189.
- 143 Cogan JD, et al., Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause of primary pulmonary hypertension. *Genet Med*, 2005; **7**(3): 169-174.
- 144 Delcroix M, et al., Pulmonary arterial hypertension: genetics, reversibility testing and follow up. In: Demedts M, Delcroix M, Verhaege R. *Pulmonary Vascular Pathology: a Clinical Update*. European Respiratory Society Monograph, 2003; **27**: 33-56.
- 145 Galie N, et al., Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2008; **371**(9630): 2093-2100.
- 146 Alkotob ML, et al., Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest*, 2006; **130**(1): 176-181.
- 147 Schwaiblmair M, et al., Detection of Exercise-Induced Pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clin Cardiol*, 2012; **35**(9): 548-553.

- 148 Raeside DA, et al., Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2000; **16**(2): 282-287.
- 149 D'Alonzo GE, et al., Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*, 1987; **92**(1): 57-62.
- 150 Miyamoto S, et al., Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; **161**(2 Pt 1): 487-492.
- 151 Sun XG, et al., Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2002; **105**(1): 54-60.
- 152 Benza RL, et al., Predicting Survival in Pulmonary arterial hypertension. Insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*, 2010; **122**(2): 164-172.
- 153 Gurtner HP, et al., Normal values for pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in man. *Prog Respir Res*, 1975; **9**: 295-315.
- 154 Janosi A, et al., Pulmonary artery pressure and oxygenic consumption measurement during supine bicycle exercise. *Chest*, 1988; **93**: 419-421.
- 155 Bossone E, et al., Range of tricuspid regurgitation velocity at rest during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1999; **33**(6): 1662-1666.
- 156 Woods PR, et al., The usefulness of submaximal exercise gas exchange to define pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant*, 2011; **30**(10): 1133-1142.
- 157 Pignone A, et al., Exercise Doppler echocardiography identifies preclinic asymptomatic pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci*, 2007; **1108**: 291-304.
- 158 Woods PR, et al., A pulmonary hypertension gas exchange severity (PH-GXS) score to assist with the assessment and monitoring of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 2012; **109**(7): 1066-1072.
- 159 Sun XG, et al., Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; **166**(11): 1443-1448.
- 160 Schwaiblmair M, et al., Cardiorespiratory response to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest*, 1996; **110**(6): 1520-1525.
- 161 Oudiz RJ, et al., Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 2006; **97**(1): 123-126.

- 162 Morelli S, et al., Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*, 2000; **29**(4): 236-42.
- 163 Brecker SJ, et al., Comparison of Doppler derived haemodynamic variables and simultaneous high fidelity pressure measurements in severe pulmonary hypertension. *Br Heart J*, 1994; **72**(4): 384-389.
- 164 Paolillo S, et al., Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol*, 2012; **19**: 960-971.
- 165 McLaughlin VV, et al., Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2005; **25**: 244-249.
- 166 Humbert M, et al., Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2010;**36**: 549–555.
- 167 Nickel N, et al., The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2012; **39**: 589-596.
- 168 Tei C, et al., Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 1996;**9**(6): 838-847.
- 169 Yeo TC, et al., Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 1998;**81**: 1157-1161.
- 170 Raymond RJ, et al., Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2002;**39**: 1214-1219.
- 171 Eysmann SB, et al., Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 1989;**80**: 353-360.
- 172 Forfia PR, et al., Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006;**174**: 1034-1041.
- 173 Okada O, et al., Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension. A retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Intern Med*, 1999;**38**: 12-16.
- 174 Nagaya N, et al., Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999;**160**: 487–492.
- 175 Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med*, 2005; **258**:199-215.
- 176 Frank H, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*, 1997;**112**: 714-721.
- 177 Fuster V, et al., Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*, 1984;**70**: 580-607.
- 178 Johnson SR, et al., Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J*, 2006;**28**: 999-1004.
- 179 Rich S, Kaufmann E, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1992; **327**:76-81.
- 180 Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in

- pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1987;**76**: 135-141.
- 181 Sitbon O, et al., Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;**167**: A440.
 - 182 Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol*, 1991;**18**: 1323-1327.
 - 183 Jones DA, et al., Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol*, 1995;**48**: 890–896.
 - 184 Christman BW, et al., An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*,**199**; 327: 70-75.
 - 185 Barst RJ, et al., A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1996;**334**: 296-301.
 - 186 McLaughlin VV, et al., Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002;**106**: 1477-1482.
 - 187 Simonneau G, et al., Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;**165**: 800-804.
 - 188 Tantini, B, et al., Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*, 2005;**100**: 131-138.
 - 189 Galie N, et al., Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005;**353**: 2148-2157.
 - 190 Bhatia S, et al., Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc*, 2003;**78**: 1207-1213.
 - 191 Michelakis ED, et al., Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2003;**108**: 2066-2069.
 - 192 Ghofrani HA, et al., Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;**167**: 1139-1141.
 - 193 Reichenberger F, et al., Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2007;**30**: 922-927.
 - 194 Galie N, et al., Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009;**119**: 2894–2903.
 - 195 Galie N, et al., Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*, 2006;**114**: 48–54.
 - 196 Sitbon O, et al., Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*, 2005;**60**: 1025-1030.

- 197 Galie, N, et al., Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008;**117**: 3010-9.
- 198 Humbert M, et al., Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*, 2004;**24**: 353–359.
- 199 Channick RN, et al., Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2006;**48**: 1433–1437.
- 200 McLaughlin V, et al., TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled 18 treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med*, 2008;**177**: A965.
- 201 Chemla D, et al., New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest*, 2004;**126**: 1313-1317.
- 202 Kovacs G, et al., Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;**180**: 881–886.
- 203 Bonderman D, et al., A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2011;**37**: 1096-1103.
- 204 Hachulla E, et al., Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 2005;**52**: 3792-3800.
- 205 Magnussen H, et al., Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. O₂-Report, Ausgabe 1/2002.
- 206 Maron B, et al., Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the ARIES study 1 and 2 trials). *Am J Cardiol*, 2013;**112**: 720-725.
- 207 Olsson K, et al., Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation*, 2014;**129**: 57-65.
- 208 Trip P, et al., Cardiopulmonary exercise testing reveals onset of disease and response to treatment in a case of heritable pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 2012;**2**: 387-389.

9.2. Abbildungen und Tabellen

Abb. 1: Alter bei Diagnose und Sterbealter von Trägern einer BMPR2-Mutation und Nichtanlageträgern [127].....	5
Abb. 2: Pathogenese pulmonaler Hypertonie.....	7
Abb. 3: Schema zur Diagnostik der pulmonalen Hypertonie.....	12
Abb. 4: Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Vaskulopathie [13].....	27
Abb. 5: Skizze der AT-Bestimmung mit Hilfe der V-Slope Methode [68].....	29

Abb. 6: Schema zur Ermittlung des systolisch pulmonal-arteriellen Drucks.....	32
Abb. 7: Dopplersonographische Abschätzung des trikuspidalen Refluxjets im Schema.[130] und echokardiographische Beispielaufnahme der TRV Anlotung.....	32
Abb. 8: Verlauf der Studiendurchführung als Schema.....	38
Abb. 9: Stressechokardiographie im zeitlichen Verlauf. [130]	40
Abb. 10: Echokardiographie und Spiroergometrie im Universitätsklinikum Gießen...	42
Abb. 11: Daten der Spiroergometrie unter maximaler Belastung bei Kontrollpersonen und Familienangehörigen.....	54-55
Abb. 12: Daten der Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle bei Kontrollpersonen und Familienangehörigen.....	56
Abb. 13: Darstellung des Atemäquivalents für CO ₂ über die Zeit für die Gruppe der Familienangehörigen und für die Kontrollgruppe.....	56
Abb. 14: Darstellung des PetCO ₂ im zeitlichen Verlauf für die Gruppe der Familienangehörigen und für die Kontrollgruppe.....	57
Abb. 15: sPAP unter maximaler Belastung und unter Hypoxie bei Kontrollpersonen und Familienangehörigen.....	58
Abb. 16: Spiroergometrie unter maximaler Belastung bei Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion und normal reagierenden Familienangehörigen.....	61-62
Abb.17: Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle bei Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion und normal reagierenden Familienangehörigen.....	63
Abb. 18: Darstellung des Atemäquivalents für CO ₂ über die Zeit für die Angehörigen, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv bzw. normal reagierten.....	63
Abb. 19: Daten der Spiroergometrie unter maximaler Belastung bei Angehörigen mit Mutation und Familienangehörigen ohne Mutation im BMPR2-Gen.....	65-66
Abb. 20: Daten der Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle bei Angehörigen mit Mutation und Familienangehörige ohne Mutation.....	66
Abb. 21: sPAP unter maximaler Belastung /Hypoxie bei Familienangehörigen mit bzw. ohne Mutation im BMPR2-Gen.....	67
Abb. 22: sPAP _{max} /VO ₂ %pred. Ratio bei Familienangehörigen und Kontrollgruppe, und hypertensive bzw. normal reagierende Familienangehörige.....	68
Abb. 23: sPAP _{max} /VO ₂ %pred. Ratio bei Familienangehörigen mit bzw. ohne Mutation im BMPR2 Gen.....	68

Abb. 24: Daten der Spiroergometrie unter maximaler Belastung bei Personen mit einer Ratio $>0,6$ bzw. $< 0,6$	70
Abb. 25: Daten der Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle bei Personen mit einer Ratio $>0,6$ bzw. $< 0,6$	71
Abb. 26: Parameter des sPAP bei Personen mit einer Ratio $>0,6$ bzw. $< 0,6$	72
Abb. 27: Darstellung des VO_2 in ml/kg/min über die Zeit von Testperson 1, die eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	73
Abb. 28: Darstellung des VE/ VCO_2 -Slope der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	74
Abb. 29: Darstellung des VE/ VCO_2 im zeitlichen Verlauf der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	75
Abb. 30: Darstellung des Pet CO_2 und Pet O_2 im zeitlichen Verlauf der Person, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrolle.....	75
Abb. 31: Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Vaskulopathie.....	76
Abb. 32: Parameter des sPAP bei der Testperson und der Kontrollgruppe.....	76
Abb. 33: Darstellung des VO_2 in ml/kg/min über die Zeit von Testperson 2, die eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	78
Abb. 34: Darstellung des VE/ VCO_2 -Slope der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	79
Abb. 35: Darstellung des VE/ VCO_2 im zeitlichen Verlauf der Testperson, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	80
Abb. 36: Darstellung des Pet CO_2 und Pet O_2 im zeitlichen Verlauf der Person, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte, im Vergleich zur Kontrolle.....	80
Abb. 37: Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer pulmonalen Vaskulopathie.....	81
Abb. 38: sPAP in Ruhe, unter maximaler Belastung und unter Hypoxie bei der Testperson und der Kontrollgruppe.....	82
Abb. 39: Korrelation des VE/ CO_2 an der anaeroben Schwelle mit Pet CO_2AT und dem peak VO_2 bei Verwandten von PAH-Patienten.....	83
Abb. 40: Korrelation des sPAP unter Hypoxie mit peak VO_2 bei Verwandten von PAH-Patienten.....	83
Abb. 41: Korrelation des sPAP unter Hypoxie mit dem sPAP in Ruhe bzw. unter Belastung bei Verwandten von PAH-Patienten.....	83

Abb. 42: Korrelation des Atemäquivalents für CO ₂ an der anaeroben Schwelle mit PetCO ₂ AT bei der Kontrollgruppe.....	84
Abb. 43: Korrelation des sPAP nach 120 Minuten Hypoxie mit dem sPAP in Ruhe bzw. unter Belastung bei der Kontrollgruppe.....	85
Tab. 1: Die Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [5].....	3
Tab. 2: Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit nach Evian–Konferenz 1998, bestätigt durch Venedig–Konferenz 2003 [6].....	8
Tab. 3: Einschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit anhand der peakVO ₂ %pred. [91].....	23
Tab. 4: Echokardiographische Werte bei PAH [131].....	33
Tab. 5: Studienpopulation von jedem Zentrum.....	49
Tab. 6: Studienpopulation, die eine Echokardiographie unter körperlicher Belastung bzw. unter Hypoxie durchführte.....	49
Tab. 7: Anthropometrische Daten der Zentren.....	50
Tab. 8: Spiroergometrische Daten unter max Belastung der 3 Zentren.....	51
Tab. 9: Spiroergometrische Daten an AT der 3 Zentren.....	51
Tab. 10: RR/HF unter maximaler Belastung und an der AT der 3 Zentren.....	52
Tab. 11: sPAP in Ruhe, unter maximaler Belastung, unter Hypoxie der 3 Zentren.....	52
Tab. 12: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.....	53
Tab. 13: Vergleich der Spiroergometriewerte unter maximaler Belastung zwischen Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.....	54
Tab. 14: Vergleich der Spiroergometriewerte an der anaeroben Schwelle zwischen Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.....	56
Tab. 15: Blutdruck und Herzfrequenz unter maximaler Belastung und an der anaeroben Schwelle von Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.....	57
Tab. 16: sPAP unter maximaler Belastung und unter Hypoxie von Familienangehörigen und der Kontrollgruppe.....	57
Tab. 17: Klassifikation der pulmonalen Reaktion bei 25 Patienten mit abweichendem Anstieg des sPAP während Belastung und Hypoxie.....	59

Tab. 18: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Familienangehörigen mit hypertensiver Reaktion und Angehörigen mit normaler Reaktion.....	60
Tab.19: Vergleich der Spiroergometriewerte unter maximaler Belastung zwischen Angehörigen mit/ohne hypertensiven sPAP.....	61
Tab. 20: Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle zwischen Familienangehörigen, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv bzw. normal reagierten.....	62
Tab. 21: Blutdruck und Herzfrequenz unter maximaler Belastung zwischen Angehörigen, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv bzw. normal reagierten.....	63
Tab. 22: sPAP in Ruhe und unter maximaler Belastung und Hypoxie zwischen Angehörigen, die in Bezug auf den sPAP hypertensiv bzw. normal reagierten.....	64
Tab. 23: Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Personen mit einer Mutation und den Personen ohne Mutation.....	64
Tab. 24: Spiroergometrie unter maximaler Belastung zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und den Personen ohne Mutation.....	65
Tab. 25: Spiroergometrie an der anaeroben Schwelle zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und den Personen ohne Mutation.....	66
Tab. 26: RR und HF unter maximaler Belastung und an AT zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und Personen, die keine Mutation zeigten...	67
Tab. 27: sPAP unter maximaler Belastung und unter Hypoxie zwischen Personen, die eine Mutation im BMPR2-Gen aufwiesen und den Personen ohne Mutation.....	67
Tab. 28: Ergebnis der Ratio innerhalb der Gruppen	68
Tab. 29: Anthropometrische Daten zwischen Personen mit einer Ratio <0,6 bzw. >0,6.....	69
Tab. 30: Spiroergometriewerte unter max Belastung zwischen Personen mit einer Ratio <0,6 bzw. >0,6.....	69
Tab. 31: Spiroergometriewerte an der AT zwischen Personen mit einer Ratio <0,6 bzw. >0,6.....	71
Tab. 32: Parameter des sPAP und der Ratio zwischen Personen mit einer Ratio <0,6 bzw. >0,6.....	71
Tab. 33: Anthropometrische Daten der 1. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine manifeste PAH entwickelte.....	72

Tab. 34: Daten der Spiroergometrie und Echokardiographie der 1. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine manifeste PAH entwickelte.....	73
Tab. 35: Anthropometrische Daten der 2. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine manifeste PAH entwickelte.....	77
Tab. 36: Daten der Spiroergometrie und Echokardiographie der 2. Person, die innerhalb von 10 Jahren eine PAH entwickelte.....	78
Tab. 37: Übersicht der aktuellen Studien: Spiroergometrie bei Personen mit PH/Familienangehörige und Kontrollpersonen.....	91
Tab. 38: Übersicht der aktuellen Studienlage: Messwerte der Spiroergometrie von asymptomatischen Patienten mit Sklerodermie. [94,162].....	93
Tab. 39: Übersicht aktueller Studien: Spiroergometrie und Belastungsechokardiographie bei Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer PH [20,162,85].....	107

9.3. Abkürzungsverzeichnis

A	Alter in Jahren
Abb.	Abbildung
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
AF	Atemfrequenz
ALK-1	Aktivin receptor-like kinase 1
APAH	assoziierte pulmonal-arterielle Hypertonie
AT	Anaerobic threshold
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BMP	Bone Morphogenetic Proteins
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor 2
BNP	brain natriuretic peptid
Bsp.	Beispiel
BTPS	body temperature ambient barometric pressure and saturated with vapour
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CF	Cycle faktor
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex
Cm	Zentimeter

CMRT	kardiale Kernspintomographie
CO₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPS	carbamyl – phosphate synthetase
CT	Computertomographie
CTEPH	chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVP	zentral-venöser Druck
CW	Continuous wave
DANN	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ET-1	Endothelin – 1
et al.	et alii (und andere)
FA	Familienangehörige
FetCO₂	endtidale Kohlendioxidkonzentration
FetO₂	endtidale Sauerstoffkonzentration
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
F_iO₂	Fraction of inspired oxygen
FPAH	familiär pulmonal-arteriellen Hypertonie
g/dl	Gramm pro Deziliter
H₂CO₃	Kohlensäure
H₂O	Wasser
Hb	Hämoglobin
HCO₃⁻	Hydrogencarbonat-Ion
HF	Herzfrequenz
HIV	humanes Immundefizienz Virus
HR	hypertensiv
HRCT	hochauflösendes CT
HZV	Herzzeitvolumen
ICV	Vena cava inferior
INR	International normalized ratio
IPAH	Idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
i.v.	intravenös
JÜR	Jahresüberlebensrate
kg	Kilogramm
KG	Körpergröße in cm
KL	Körperlänge in cm
l	Liter
LuFu	Lungenfunktion
M	Meter
m/s	Meter pro Sekunde
m/w	männlich/weiblich
Max	Bei maximaler Belastung
MHz	Megahertz
min	Minuten
ml	Milliliter
ml/kg/min	Milliliter pro Kilogramm pro Minute
Mm	Millimeter

mm/s	Millimeter pro Sekunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
N₂	Stickstoff
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	nitric oxide synthase
NR	Normal reagierend
Ns	non-significant
NYHA	New York Heart Association
O₂	Sauerstoff
O₂-Puls	Sauerstoffpuls
opB.	Ohne pathologischen Befund
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PaO₂/PaCO₂	arterieller Sauerstoff-/Kohlendioxid-Partialdruck
PAP	pulmonary arterial pressure
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PB	barometric pressure
PCH	pulmonal-kapilläre Hämangiomatose
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDE-5	Phosphodiesterase-5
peakVO₂	Peak der Sauerstoffaufnahme
peakVO₂%AT	Maximale Sauerstoffaufnahme bei anaerober Schwelle im Verhältnis zum Soll der maximalen Sauerstoffaufnahme
peakVO₂%pred.	Maximale Sauerstoffaufnahme in Prozent vom Soll
PETCO₂	endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
PETO₂	endexpiratorischer Sauerstoffpartialdruck
pg	Pikogramm
PGI₂	Prostazyklin
PH	Pulmonale Hypertonie
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
pred.	Vorhergesagt (predicted)
PVH	Pulmonal-venöse Hypertonie
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease
PVR	pulmonaler vaskulärer Widerstand
PWP	Pulmonaler Verschlussdruck
RAP	rechtsatrialer Druck
RQ	respiratorischer Quotient
RHK	Rechtsherzkatheter
RRdia.	Diastolischer Blutdruck
RRsys.	Systolischer Blutdruck
RVSP	systolische rechtsventikuläre Druck
SE	Stressechokardiographie
sec.	Sekunde

SD	Standardabweichung, standard deviation
Soll-VO₂	Sollwert der im Rahmen einer Belastung zu erwartenden maximalen Sauerstoffaufnahme
sPAP	systolisch pulmonal-arterieller Druck
Tab.	Tabelle
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TEE	transösophageale Echokardiographie
TGF	Transforming-Growth-Factor
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TR-jet	tricuspid regurgitant jet
TRV	tricuspid regurgitation velocity
TTE	transthorakale Echokardiographie
V	Geschwindigkeit
VE	Atemminutenvolumen
V/Q-Scan	Ventilations-/Perfusionsszintigraphie
VC	Vitalkapazität
VCO₂	Kohlendioxidabgabe
VCO₂ max	Maximale Kohlendioxiabgabe
VE	Ausatemvolumen/Atemminutenvolumen
VE/VCO₂	Atemäquivalent für Kohlendioxid
VE/VO₂	Atemäquivalent für Sauerstoff
Vmax	maximale Geschwindigkeit
VO₂	Sauerstoffaufnahme
VO₂AT	Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle
VO₂%AT	an der anaeroben Schwelle gemessene VO ₂ in % von Soll-VO ₂
VO₂%pred.	erreichte VO ₂ in % vom Soll-VO ₂
VO₂max	maximale Sauerstoffaufnahme
vs.	versus
AZV	Atemzugvolumen
W_{aktuell}	Aktuelles Gewicht
Watt max	Watt unter maximaler Belastung
WHO	World health organization
W_{ideal}	Ideales Gewicht
z. B.	zum Beispiel
ZVD	zentralvenöser Druck
ΔP	Druckgradient
%	Prozent
°	Grad
5-HTT	serotonin transporter gene
6-min.-walk	6 Minuten Gehstrecke

Parameter	Abkürzung	Einheit
Alter	A	Jahre
an AT gemessene VO_2 in % von Soll- VO_2	$\text{VO}_2\% \text{AT}$	%
Atemäquivalent für CO_2/O_2	VE/VCO_2 , VE/VO_2	Keine Einheit
Atemfrequenz	AF	Atemzüge/min
Atemminutenvolumen	VE	l/min
Atemzugvolumen	AZV	l
Blutdruck	RR	mmHg
Body-Mass-Index	BMI	kg/m^2
Endexpiratorische Partialdrücke für CO_2/O_2	PetCO_2 , PetO_2	mmHg
Gewicht	W	kg
Größe	KG	cm
Herzfrequenz	HF	Schläge/min
Kohlendioxidabgabe	VCO_2	l/min
Leistung	Watt	Watt
Maximal erreichbare Sauerstoffaufnahme	$\text{VO}_{2\text{max}}$	ml/kg/min
Maximal erreichte Sauerstoffaufnahme	peak VO_2	ml/kg/min
peak VO_2 in % des berechneten Sollwertes	peak $\text{VO}_2\% \text{pred.}$	%
Sauerstoffaufnahme	VO_2	ml/kg/min bzw l/min
Sauerstoffaufnahme an AT	VO_2AT	ml/kg/min
Sauerstoffpuls	VO_2/HF	ml/Schlag
Systolisch pulmonal-arterieller Druck	sPAP	mmHg

9.4. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater dieser Arbeit, PD Dr. Frank Reichenberger, der die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat. Vielen Dank für die hochqualifizierte, unermüdliche und geduldige Betreuung der Arbeit.

Für seine kompetente Begleitung der statistischen Auswertung gilt Herrn Dr. Henning Tiede mein besonderer Dank.

Ich danke auch den Schwestern und den Pflegern der Lungenambulanz und des Spiroergometrie Labors für ihre stets freundliche und fachkundige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten, die sich zur Teilnahme an den wissenschaftlichen Studien bereit erklärt haben. Ohne ihren Einsatz wäre eine solche Arbeit nicht möglich gewesen. Ich wünsche ihnen auf diesem Wege alles Gute.

Ich danke von Herzen meinen Eltern Andrea und Bernd Uwira, die mich immer in jeglicher Hinsicht unterstützt haben, auch für das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich bedanken.

Weiter möchte ich mich bei meinem Mann Ruben Kraft für den liebevollen Rückhalt und für die Motivation, die er mir gegeben hat, bedanken.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6338-2



9 17 8 3 8 3 5 19 6 3 3 8 2 1